

La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia

18° Rapporto Nazionale
Anno 2019



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO



INTRODUZIONE	4
SPERIMENTAZIONI CLINICHE	
PARTE I: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA. ANDAMENTO TEMPORALE	6
Tab. 1 Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno	7
Fig. A Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno	8
Tab. 2 Sperimentazioni per anno e fase	9
Fig. B Sperimentazioni per anno e fase	9
Tab. 3 Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea-Italia	10
SPERIMENTAZIONI CLINICHE	
PARTE II : SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA. ANNO 2018	11
2.1 Esito dell'iter autorizzativo	12
Tab. 4 Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2018 per esito e fase	12
Fig. C Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2018 per esito	12
Tab. 4 bis Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2018 verso 2017 per esito	13
Tab. 5 Sperimentazioni presentate nel 2018 per esito dell'iter autorizzativo e fase	13
Fig. D Sperimentazioni presentate nel 2018 per esito	14
Tab. 5 bis Scostamento sperimentazioni presentate nel 2018 verso 2017 per esito dell'iter autorizzativo	14
2.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali	15
Fig. E Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica/multicentrica in Italia	15
Fig. F Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali	15
2.3 Popolazione in studio	16
Tab. 6 Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase	16
Tab. 7 Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase	16
Tab. 8 Sperimentazioni per età dei soggetti previsti	17
2.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale	18
Tab. 9 Sperimentazioni per area terapeutica	18
Tab. 10 Sperimentazione per classificazione terapeutica e fase	20
Tab. 11 Sperimentazione per tipologia di medicinale	21
2.5 Malattie rare	22
Tab. 12 Sperimentazioni in malattie rare per fase	22
Tab. 13 Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale	22
Tab. 14 Sperimentazioni nazionali in malattie rare per Promotore profit/no profit, nazionali e internazionali	23
Tab. 14 bis Sperimentazioni nazionali in malattie rare per Promotore profit/no profit e fase	23
Tab. 14 ter Sperimentazioni internazionali in malattie rare per Promotore profit/no profit e fase	24
2.6 Promotore della sperimentazione clinica	25
Tab. 15 Sperimentazioni per anno e Promotore profit/no profit	25
Fig. G Sperimentazioni per anno e Promotore profit/no profit	25
Tab. 16 Sperimentazioni per Promotore profit	26
Tab. 17 Sperimentazioni per Promotore no profit	31
2.7 Disegno e finalità della sperimentazione clinica	34
Tab. 18 Sperimentazioni per disegno dello studio	35
Tab. 19 Sperimentazioni per finalità	36
2.8 Scientific Advice	37
Tab. 20 Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase	37
Tab. 20 bis Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2018 verso 2017	37
2.9 I Comitati etici coordinatori	38
Tab. 21 Sperimentazioni valutate per Comitato etico coordinatore	38
Fig. H Sperimentazioni cliniche valutate per Comitato Etico coordinatore	40
VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE - VHP	41
Tab. 22 Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	43
Tab. 23 Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase	44
Tab. 24 Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP	44
Fig. I Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	44
Fig. L Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP	45
Tab. 25 Sperimentazioni autorizzate dall'Italia per fase tramite progetto pilota VHP	45
Fig. M Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite progetto pilota VHP	45
Fig. N Sperimentazioni seguite nel quadriennio 2015-18 come autorità competente referente da ogni singolo Stato membro che aderisce al progetto VHP	46
RICERCA INDIPENDENTE – ATTIVITA' 2018 (BANDO 2017)	47
Tab. 26 Studi finanziati ricerca indipendente bando 2017 per area tematica	49
Tab. 27 Studi finanziati ricerca indipendente bando 2017 per area tematica e area geografica del richiedente	49
Tab. 28 Studi interventistici finanziati ricerca indipendente bando 2017 per fase	49
Tab. 29 Studi finanziati ricerca indipendente bando 2017 per tipologia e area geografica del richiedente	50
APPENDICE	51
Normativa - Aggiornamenti	52

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore Generale: L. Li Bassi

Gruppo di lavoro AIFA – Area Pre-Autorizzazione che ha redatto il Rapporto Nazionale 2018:

Coordinamento: S. Petraglia
Ufficio Sperimentazione Clinica: D. Gramaglia
Estrazione dati: F. Cruciani, S. de Gregori, A. Lo Faro, C. Palermi
Elaborazione dati, grafici e tabelle: F. Cruciani
Testi: S. Petraglia, C. Santini, M. Sarra

Grafica: I. Comessatti - Ufficio Stampa e della Comunicazione
Editing testi: F. Mazzeo, C. D'Ambrosio, F. Pomponi - Ufficio Stampa e della Comunicazione

Fonti dei dati:
Ufficio Sperimentazione Clinica, AIFA
Ufficio Ricerca Indipendente, AIFA
OsSC
EudraCT
OsMed
Database europeo VHP

18° Rapporto Nazionale 2019

dati 2018

disponibile sul Portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/pubblicazioni>

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti del presente volume sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

GLOSSARIO

Studio in aperto

È uno studio in cui non si ha nessun tipo di mascheramento dei trattamenti.

ATIMPs

Advanced Therapy Investigational Medicinal Product(s)

Autorità competente

L'Agenzia Italiana del Farmaco è Autorità Competente per il rilascio delle autorizzazioni di tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali che ricadano nell'ambito di applicazione del D.Lvo 211/2003, dalla Fase I alla Fase IV (Legge 8 Novembre 2012 n. 189).

Blinding

La procedura attraverso la quale, mediante il mascheramento dei trattamenti, si minimizza il rischio di distorsione nella valutazione dei risultati.

Cross-over

Nella randomizzazione cross-over i soggetti sono sottoposti a una sequenza di trattamenti diversi. Ogni trattamento inizia ad un punto equivalente e ogni individuo serve come proprio controllo, passando dopo un adeguato intervallo di tempo all'altro trattamento in studio. Deve essere previsto un intervallo di tempo sufficiente tra le diverse fasi del trattamento (periodo di wash-out) al fine di evitare il mantenimento di effettuo residuo del primo trattamento somministrato.

Doppio cieco

È uno studio in cui né lo staff dei ricercatori, né i pazienti sono a conoscenza di quale, tra i trattamenti in studio, viene somministrato al singolo paziente.

Fase I

È la fase della sperimentazione clinica che prevede la prima somministrazione del farmaco all'uomo (volontari sani o pazienti) con lo scopo di ottenere indicazioni circa la sicurezza e tollerabilità del farmaco in un

ampio spettro di dosi e studiare la farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco nell'uomo.

Fase II

È la fase della sperimentazione clinica condotta su pazienti interessati dalla patologia in esame con obiettivi riguardanti end-point farmacodinamici rilevanti, selezione delle dosi e frequenza della somministrazione, sicurezza e tollerabilità.

Fase III

È la fase della sperimentazione clinica tesa a dimostrare l'efficacia terapeutica, la sicurezza e tollerabilità del farmaco in un campione di pazienti il più possibile rappresentativo della popolazione che si intende trattare nell'indicazione individuata, avente una durata adeguata rispetto all'uso futuro del farmaco nella pratica clinica.

Fase IV

È la fase della sperimentazione clinica che include gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Gruppi paralleli

Nella randomizzazione a gruppi paralleli, dopo la randomizzazione ogni partecipante resterà nel braccio di trattamento a cui è stato assegnato, per tutta la durata dello studio.

Singolo cieco

È uno studio in cui solo i pazienti non sono a conoscenza di quale, tra i trattamenti in studio, viene somministrato al singolo paziente.

Randomizzazione

È il processo attraverso il quale i soggetti partecipanti ad una sperimentazione vengono assegnati ai diversi trattamenti in maniera casuale, e secondo schemi di probabilità predefinita che consentono l'assegnazione casuale di un numero proporzionale di pazienti a ciascun gruppo.

Introduzione

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
18° Rapporto Nazionale
Anno 2019

Il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali fornisce un aggiornamento periodico sull'andamento qualitativo e quantitativo della ricerca clinica in Italia.

Dal Rapporto emerge che, dopo il calo del 2017, il numero totale delle sperimentazioni presentate in Italia nel 2018 è tornato ai livelli degli anni precedenti, pur in un contesto di costante contrazione delle sperimentazioni globali europee, che ha portato a un incremento della percentuale di sperimentazioni condotte in Italia rispetto al resto d'Europa (oltre il 20%). Probabilmente il dato potrebbe riflettere una prima ricaduta dell'avvicinarsi della Brexit, con lo spostamento degli Sponsor verso altri Stati membri, ma potrebbe anche significare un aumento di fiducia nel sistema italiano delle sperimentazioni cliniche in seguito alla pubblicazione della Legge n. 3/2018 e conseguenti aspettative su una progressiva riorganizzazione e semplificazione a livello nazionale in previsione dell'applicazione futura del Regolamento (UE) 536/2014, che nel 2018 ha visto come primo passo l'istituzione del Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali. L'aumento è presente come numero assoluto in tutte le tipologie di sperimentazioni, pur mostrando un andamento diversificato. L'unico dato in controtendenza è la diminuzione percentuale delle sperimentazioni internazionali rispetto a quelle puramente nazionali, che hanno un incremento anche in numero assoluto più significativo.

Anche nel 2018 la distribuzione delle sperimentazioni per area terapeutica conferma il dato degli anni precedenti, con circa la metà delle sperimentazioni in ambito oncologico ed emato-oncologico. Continua in maniera significativa il trend in rialzo dei trial in malattie rare, che rappresentano il 31,5% del totale (25,5% nel 2017), di cui quasi l'80% sperimentazioni profit, con una distribuzione equilibrata fra le varie fasi di sperimentazione; aumentano ancora le sperimentazioni di fase I su malattie rare (33,7%) e significativa è soprattutto la percentuale di sperimentazioni con prodotti di terapia avanzata in malattie rare (11%, a fronte di un incremento globale delle sperimentazioni con prodotti di terapia avanzata pari al 4,7%).

Continua il trend in aumento delle sperimentazioni no profit rispetto al totale delle sperimentazioni condotte in Italia, arrivando nel 2018 a quota 27,3%; rispetto al 2017, è significativo anche l'aumento del numero assoluto di sperimentazioni no profit.

Un dato che mostra per la prima volta una inversione di tendenza è quello relativo alle sperimentazioni pediatriche, che salgono all'11,4% del totale rispetto al 9% dello scorso anno e degli anni immediatamente precedenti.

Sono state inserite nel Rapporto le tabelle relative alla distribuzione delle sperimentazioni per Sponsor profit e no profit e alla distribuzione dei pareri unici su base regionale e per singolo Comitato etico coordinatore.

Anche in questa edizione del Rapporto sono presentati i dati relativi alla partecipazione dell'Italia al progetto Voluntary Harmonization Procedure (VHP) per la valutazione congiunta dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'Unione Europea. Nel 2018 si è osservato un lievissimo incremento del numero totale condotto in Europa, mentre il numero delle richieste di partecipazioni dell'Italia alle VHP è rimasto identico rispetto al 2017 (117). Anche nel 2018 l'Italia è stato uno dei principali Stati membri a gestire le VHP quale Reference Member State: il dato cumulativo sugli ultimi 4 anni ci vede saldamente terzi dopo Regno Unito e Germania (considerando in maniera cumulativa le due Agenzie nazionali tedesche).

Nel Rapporto sono presentati infine i dati relativi all'esito del Bando AIFA per la Ricerca Indipendente 2017, che anche per i vincitori ha visto mantenere la numerosità maggiore nell'area delle malattie rare e degli studi interventistici.

Sperimentazioni Cliniche

PARTE 1

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA
ANDAMENTO TEMPORALE

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
18° Rapporto Nazionale
Anno 2019

In questa sezione sono presentati i dati relativi alle sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia a partire dall'anno 2000 fino al 2018 (Tabella 1 / Figura A).

Scorrendo i dati presentati nella Tabella 2 si riscontra un numero più basso di sperimentazioni cliniche, al di sotto di 600, negli anni 2013, 2014 e 2017. Il calo rilevato nel 2013/14 è stato probabilmente la conseguenza di grandi cambiamenti normativi, quali l'entrata in vigore della Legge n. 189/2012 ("riorganizzazione" dei Comitati Etici in base al DM 8.2.2013) che ha sancito il passaggio all'AIFA come Autorità Competente, impattando notevolmente sull'operatività quotidiana dei principali attori della sperimentazione clinica. Il calo registrato nel 2017 (564 sperimentazioni cliniche autorizzate) è stato parallelo a una diminuzione generale delle sperimentazioni in Europa e potrebbe riflettere, inoltre, i nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci, con l'uso sempre più diffuso di *trial* "complessi", che racchiudono in una singola sperimentazione due o più *trial*, che in passato sarebbero stati presentati come *trial* individuali anche di fasi differenti.

Tuttavia, dopo il calo del 2017, il numero totale delle sperimentazioni presentate in Italia nel 2018 è tornato ai livelli degli anni precedenti, pur in un contesto di costante contrazione delle sperimentazioni globali europee, che ha portato a un incremento della percentuale di sperimentazioni condotte in Italia rispetto al resto d'Europa (oltre il 20%). Probabilmente il dato potrebbe riflettere una prima ricaduta dell'avvicinarsi della Brexit, che ha indotto gli Sponsor a scegliere altri Stati membri, ma potrebbe anche essere riconducibile a una maggiore fiducia nel sistema italiano in seguito alla pubblicazione della Legge n. 3/2018 e alle conseguenti aspettative di una progressiva riorganizzazione e semplificazione a livello nazionale in previsione dell'applicazione futura del Regolamento (UE) 536/2014.

Tabella 1

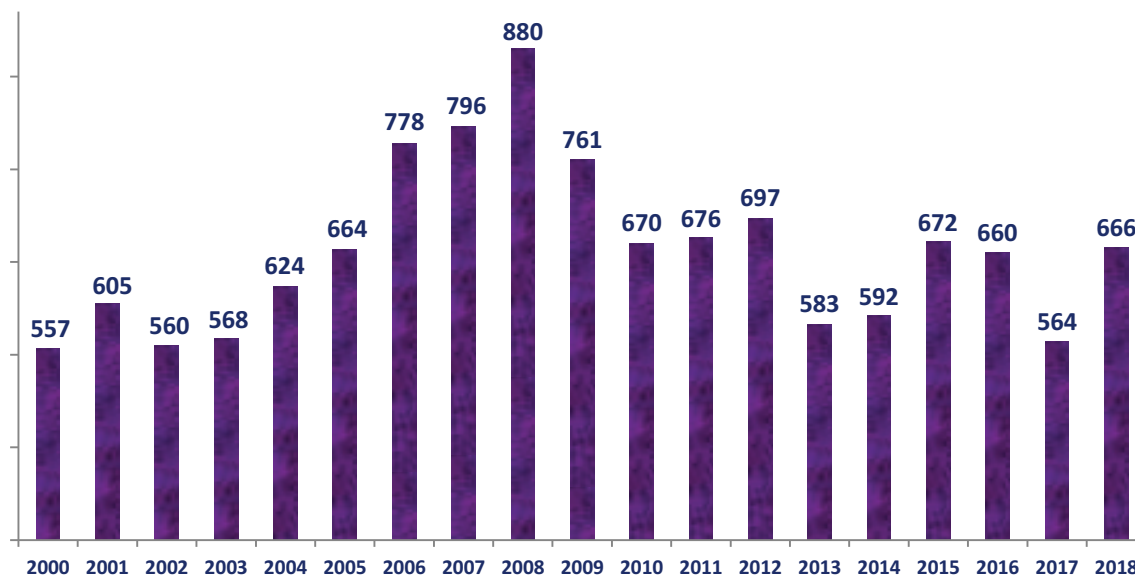
Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno

(parere unico favorevole rilasciato dal Comitato etico del centro coordinatore tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2012 e autorizzazione rilasciata da AIFA a partire dal 2013)

Anno	SC
2000	557
2001	605
2002	560
2003	568
2004	624
2005	664
2006	778
2007	796
2008	880
2009	761
2010	670
2011	676
2012	697
2013	583
2014	592
2015	672
2016	660
2017	564
2018	666
Totale	12.573

Figura A

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno



Nella Tabella 2 / Figura B sono riportate le sperimentazioni cliniche, autorizzate nel quinquennio 2014-2018, suddivise per ciascun anno e per fase dello sviluppo clinico, ovvero:

- **fase I:** sono gli studi in cui ha inizio la sperimentazione del principio attivo sull'uomo, con lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale. Questi studi sono condotti in pochi centri clinici selezionati, su un numero limitato di volontari sani per i quali è documentata l'assenza e la non predisposizione a malattie.
- **fase II:** sono gli studi in cui viene indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, ovvero la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati;
- **fase III:** sono gli studi volti a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio. In questo caso i pazienti "arruolati" sono centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo, con altri farmaci già in uso o con nessun trattamento.
- **fase IV:** include gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); è detta della "sorveglianza post marketing" perché viene attuata dopo l'immissione in commercio.

Dai dati emerge che mentre il numero degli studi di fase II, III e IV rimane piuttosto costante nel quinquennio, si osserva un *trend* crescente degli studi di fase I (60 nel 2014 a 90 nel 2018). Questi studi, tuttavia, nel corso degli anni hanno subito una progressiva trasformazione e molto spesso sono studi con disegno complesso, che comprendono più fasi di studio secondo i disegni tradizionali, quindi sono in effetti studi di fase I-II oppure I-III.

Tabella 2

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.154

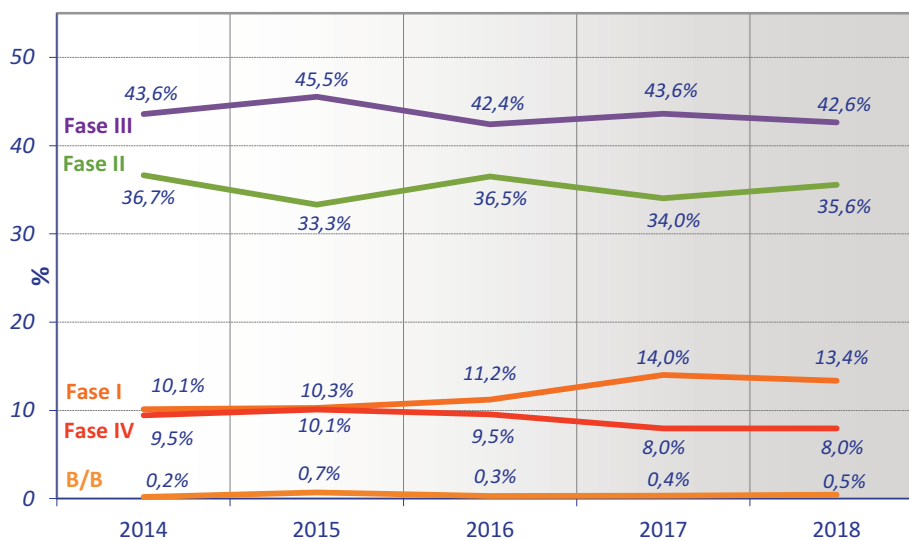
Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2014	60	10,1	217	36,7	258	43,6	56	9,5	1	0,2	592
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672
2016	74	11,2	241	36,5	280	42,4	63	9,5	2	0,3	660
2017	79	14,0	192	34,0	246	43,6	45	8,0	2	0,4	564
2018	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666
Totale	371	11,8	1.111	35,2	1.374	43,6	285	9,0	13	0,4	3.154

* In questa e tutte le tabelle successive l'intestazione Fase I comprende anche le fasi I-II e I-III e l'intestazione Fase II comprende anche le fasi II-III

** Bioeq/Biod: studi di bioequivalenza/biodisponibilità

Figura B

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.154



Questa sezione termina con il confronto internazionale. Nella Tabella 3 è riportato il numero delle sperimentazioni cliniche caricate nel database europeo EudraCT e il numero delle sperimentazioni presentate e autorizzate in Italia nel quinquennio 2014-2018. Dal confronto emerge che il numero totale delle sperimentazioni presentate (e autorizzate) in Italia nel 2018 è aumentato, a fronte di un numero totale di sperimentazioni in Europa rimasto costante; di conseguenza, la percentuale delle sperimentazioni condotte in Italia rispetto al resto d'Europa è tornata a livelli paragonabili a quelli del 2016 (oltre il 20%).

Tabella 3

Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC presentate in Italia **	% Italia / UE	SC autorizzate in Italia ***	% Italia / UE
2014	3.249	723	22,3	592	18,2
2015	3.918	744	19,0	672	17,2
2016	3.255	767	23,6	660	20,3
2017	3.125	669	21,4	564	18,0
2018	3.256	716	22,0	666	20,5

* Numero di studi caricati nel sistema europeo

** Il numero di sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2018 è tratto dalla Tabella 5 mentre per gli altri anni è tratto dalle edizioni precedenti di questo Rapporto Nazionale

*** Il numero di sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia è tratto dalla Tabella 4

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT ("EudraCT supporting documentation" – "EudraCT statistics", <https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>). Questo numero potrebbe non corrispondere esattamente a quello delle sperimentazioni avviate nel 2018 in considerazione delle tempistiche di approvazione non ricavabili nei vari Stati membri.

Sperimentazioni Cliniche

PARTE 2

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA
ANNO 2018

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
18° Rapporto Nazionale
Anno 2019

2.1 Esito dell'iter autorizzativo

Le sperimentazioni cliniche possono iniziare solo se hanno ottenuto l'autorizzazione da parte dell'Autorità nazionale competente, che per l'Italia è l'AIFA, e il parere favorevole del Comitato etico coordinatore per quanto concerne gli aspetti etici della sperimentazione. La domanda di autorizzazione si basa su un dossier completo che comprende tutte le informazioni disponibili sul medicinale per quanto riguarda gli aspetti di qualità, le informazioni da studi pre-clinici e da precedenti studi clinici e dati di letteratura scientifica, le informazioni di sicurezza disponibili al momento della sperimentazione, oltre ovviamente al protocollo di studio e la documentazione per il paziente (consenso informato e informazioni generali sulla sperimentazione in questione). La struttura del dossier di sperimentazione è standard e risponde a requisiti individuati dalla normativa europea e recepiti nella normativa nazionale; questi requisiti fanno riferimento a standard scientifici internazionali. Le sperimentazioni possono pertanto essere autorizzate solo se i dati presentati offrono adeguate garanzie in materia di qualità del farmaco oggetto di sperimentazione, sicurezza dello stesso nell'indicazione proposta, validità scientifica e accettabilità etica del disegno di studio proposto.

L'iter autorizzativo termina con l'autorizzazione o il diniego dell'avvio dello studio o in alcuni casi con ritiro volontario dello studio da parte dello Sponsor. Nella Tabella 4 / Figura C sono riportate le sperimentazioni suddivise per fase di sviluppo clinico con iter autorizzativo concluso nel 2018.

Tabella 4

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2018 per esito e fase

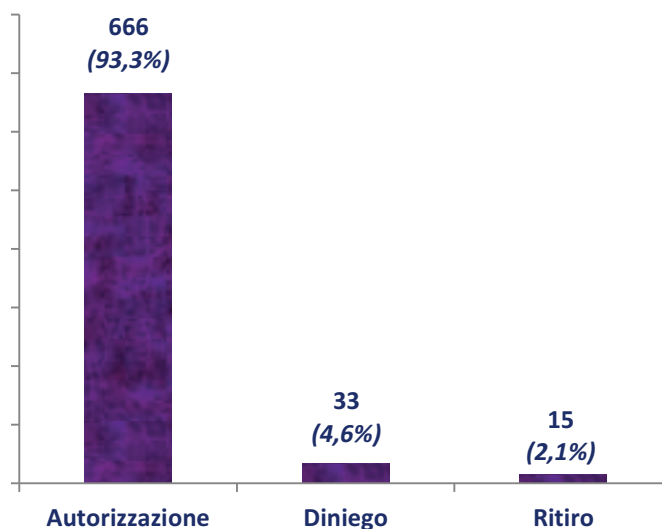
SC valutate nel 2018: 714

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	89	96,7	237	93,7	284	91,6	53	94,6	3	100,0	666	93,3
Diniego	1	1,1	13	5,1	16	5,2	3	5,4	0	0,0	33	4,6
Ritiro	2	2,2	3	1,2	10	3,2	0	0,0	0	0,0	15	2,1
Totale	92	12,9	253	35,4	310	43,4	56	7,8	3	0,4	714	100,0

Figura C

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2018 per esito

SC valutate nel 2018: 714



Il numero totale nel 2018 è pari a 714; tale numero include anche le sperimentazioni presentate a fine 2017 ma la cui valutazione si è conclusa nell'anno 2018. Sul totale di 714 sperimentazioni, 666 (93,3%) hanno ricevuto l'autorizzazione all'avvio dello studio, 33 (4,6%) il diniego e per 15 (2,1%) è stata ritirata la richiesta di autorizzazione da parte dello Sponsor. Per quanto riguarda la fase clinica, si rileva che le sperimentazioni di fase I sono quelle con la più bassa percentuale di diniego (1,1%) rispetto a quelle di fase II, fase III e fase IV, tutte intorno al 5%; inoltre nelle sperimentazioni di fase III si osserva la percentuale più alta di ritiri (3,2%). Nella Tabella 4 bis sono confrontati i dati del 2018 con quelli del 2017. Dal confronto diretto le sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2018 risultano in aumento del 15,2% rispetto a quelle del 2017 (714 contro 620). Si rileva inoltre nel 2018 una riduzione sia dei dinieghi (4,4% vs 6,1%) che dei ritiri (2,1% vs 2,9%).

Tabella 4 bis

Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2018 verso 2017 per esito

SC valutate nel 2018: 714; SC valutate nel 2017: 620

Esito	2018		2017		Δ 2018/2017	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	666	93,3	564	91,0	102	18,1
Diniego	33	4,6	38	6,1	-5	-13,2
Ritiro	15	2,1	18	2,9	-3	-16,7
Totale	714	100,0	620	100,0	94	15,2

Nella Tabella 5 / Figura D i dati si riferiscono alle sperimentazioni la cui richiesta di autorizzazione è stata presentata nell'anno 2018; di conseguenza oltre all'esito (autorizzazione o diniego) e al ritiro, sono riportate anche le sperimentazioni in fase di valutazione al 31/12/2018 (*in itinere*). Nel corso del 2018 è stata presentata la richiesta di autorizzazione per 716 studi, di cui 87 (12,2%) di fase I, 262 (36,6%) di fase II, 319 (44,6%) di fase III, 34 (4,7%) di fase IV e infine 14 (2%) studi di bioequivalenza/biodisponibilità¹.

Tabella 5

Sperimentazioni presentate nel 2018 per esito dell'iter autorizzativo e fase

SC presentate nel 2018: 716

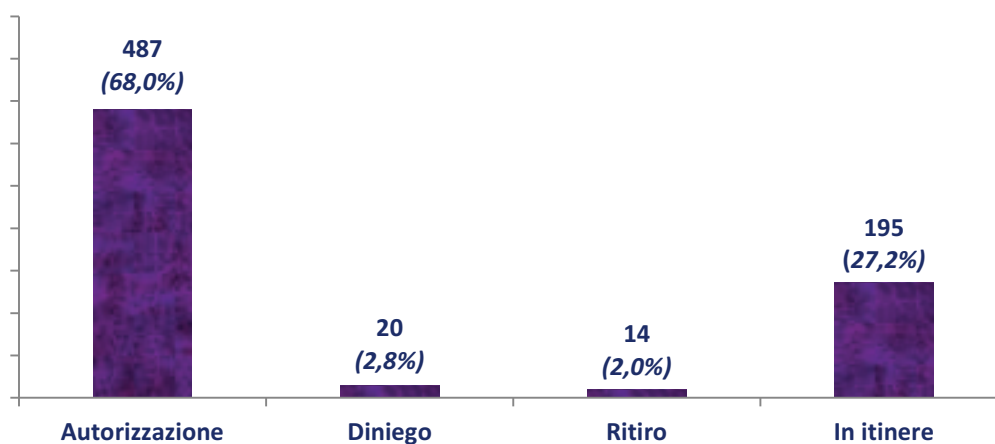
Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	54	62,1	178	67,9	221	69,3	32	94,1	2	14,3	487	68,0
Diniego	1	1,1	8	3,1	9	2,8	2	5,9	0	0,0	20	2,8
Ritiro	2	2,3	2	0,8	10	3,1	0	0,0	0	0,0	14	2,0
In itinere	30	34,5	74	28,2	79	24,8	0	0,0	12	6,2	195	27,2
Totale	87	12,2	262	36,6	319	44,6	34	4,7	14	2,0	716	100,0

¹ Gli studi di bioequivalenza sono effettuati per dimostrare che un medicinale è equivalente al medicinale di riferimento, sono studi di farmacocinetica (dal greco kinesis, movimento, e pharmacon, medicinale) la cui finalità è quella di confrontare la biodisponibilità di due medicinali, ovvero la quantità di medicinale che passa nella circolazione sanguigna dopo somministrazione, in relazione alla velocità con cui questo avviene. Quindi un medicinale è equivalente al medicinale di riferimento se mediante studi di bioequivalenza si dimostra che, con la stessa dose, i profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono sovrapponibili e dunque è improbabile che tali concentrazioni possano produrre differenze rilevanti in termini di efficacia e sicurezza (effetti terapeutici / reazioni avverse).

Figura D

Sperimentazioni presentate nel 2018 per esito

SC presentate nel 2018: 716



Dal confronto tra il 2018 e il 2017 (Tabella 5 bis) si rileva che nel 2018 vi è stato un aumento del 7% (+47) delle sperimentazioni cliniche presentate rispetto al 2017 (716 vs 669).

Tabella 5 bis

Scostamento sperimentazioni presentate nel 2018 verso 2017 per esito dell'iter autorizzativo

SC presentate nel 2018: 716; SC presentate nel 2017: 669

Esito	2018		2017		Δ 2018/2017	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	487	68,0	438	65,5	49	11,2
Diniego	20	2,8	21	3,1	-1	-4,8
Ritiro	14	2,0	13	1,9	1	7,7
In itinere	195	27,2	197	29,4	-2	-1,0
Totale	716	100,0	669	100,0	47	7,0

2.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali

Le sperimentazioni cliniche possono essere *monocentriche*, ovvero condotte in un unico centro clinico, o *multicentriche*, ovvero condotte in più centri. Le sperimentazioni monocentriche nazionali sono svolte in un solo sito italiano, mentre quelle internazionali sono svolte anche in altri siti al di fuori dell'Italia.

Nel Decreto Legislativo n. 211/2003 la sperimentazione multicentrica è definita come *la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori, i centri in cui si effettua possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi*. Le sperimentazioni multicentriche sono nazionali se i siti sono tutti in Italia, internazionali se i siti si trovano anche all'estero.

Nella Fig. E, in cui sono riportate le sperimentazioni cliniche monocentriche e multicentriche condotte in Italia nel quinquennio 2014-2018, si rileva che la distribuzione tra le sperimentazioni multicentriche rispetto a quelle monocentriche è rimasta sostanzialmente invariata nell'arco degli anni analizzati: in media l'80,5% delle sperimentazioni risultano multicentriche. Come già detto (Tabelle 4 e 4 bis), nel 2018 sono state autorizzate in Italia 666 sperimentazioni cliniche; di queste 506 (76%) sono internazionali e 160 (24%) nazionali e in entrambi i casi prevalgono quelle multicentriche (Figura F). Il dato globale relativo alle sperimentazioni internazionali condotte in Italia nel 2018, pari al 76%, non si discosta significativamente rispetto al dato degli anni precedenti.

Figura E

Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia
SC autorizzate nel quinquennio: 3.154

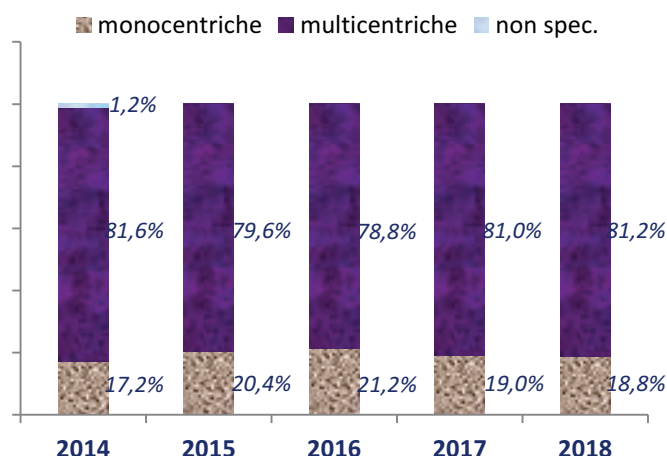
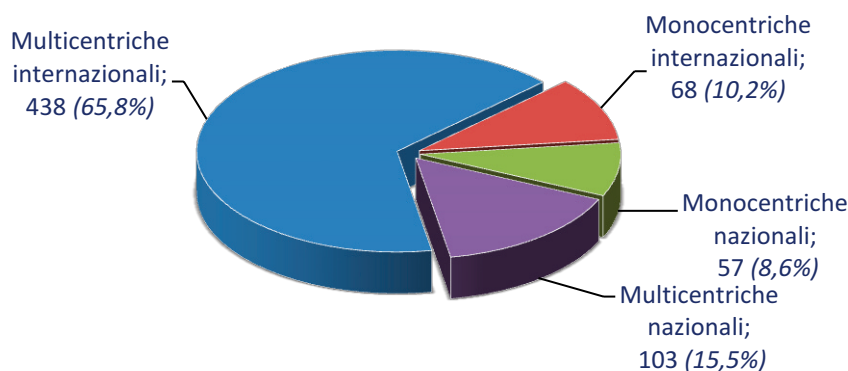


Figura F

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali
SC autorizzate nel 2018: 666 di cui 506 internazionali (76,0%) e 160 nazionali (24%)



2.3 Popolazione in studio

In questa sezione è analizzata la popolazione coinvolta nelle sperimentazioni cliniche. Nelle Tabelle 6, 7 e 8 sono riportati i dati relativi al 2018 rispettivamente per tipologia (volontari sani e pazienti), per sesso e per età della popolazione in studio.

Dai dati riportati nella Tabella 6, in cui le 666 sperimentazioni autorizzate nel 2018 sono suddivise per fase di sviluppo clinico e analizzate per tipologia di popolazione, emerge che la tipologia volontari sani è piuttosto rara in Italia e che anche la maggior parte delle sperimentazioni nella fase I sono condotte su pazienti; va però ricordato che nella fase I sono incluse anche le sperimentazioni di fase I/II e I/III.

Tabella 6

Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2018: 666

Tipologia	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Pazienti	87	13,2	234	35,6	282	42,9	53	8,1	1	0,2	657	98,6
Volontari sani	2	28,6	2	28,6	1	14,3	0	0,0	2	28,6	7	1,1
Pazienti e volontari sani	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2	0,3
Totale	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666	100,0

Per quanto riguarda l'analisi per sesso, le sperimentazioni in cui è coinvolta esclusivamente la popolazione femminile nel 2018 si mantiene basso, con 37 sperimentazioni (5,6%) sul totale di 666 autorizzate, percentuale che non si scosta da quella degli anni precedenti (Tabella 7). Proprio per dare impulso alla "Medicina di genere", la Legge n. 3/2018 ha previsto la predisposizione di un piano volto alla diffusione della medicina di genere mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie che nella ricerca, prevenzione, diagnosi e cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere e, al contempo, della promozione e del sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere. Con questa legge, la Medicina di genere è entrata a pieno titolo nel Servizio Sanitario Nazionale.

Tabella 7

Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2018: 666

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	82	13,7	215	36,0	252	42,2	46	7,7	2	0,3	597	89,6
Femmine	2	5,4	14	37,8	19	51,4	2	5,4	0	0,0	37	5,6
Maschi	5	15,6	8	25,0	13	40,6	5	15,6	1	3,1	32	4,8
Totale	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666	100,0

Infine, per concludere l'analisi sulla popolazione, nella Tabella 8 le sperimentazioni autorizzate sono suddivise per fasce di età. Tra le fasce di età analizzate c'è quella pediatrica (Minori < 18 anni) e quella degli anziani (>= 65 anni); entrambe rappresentano popolazioni vulnerabili, di conseguenza le sperimentazioni cliniche che le vedono coinvolte devono essere svolte in condizioni che garantiscano la massima protezione possibile. Ad esempio, prima che i bambini vengano inclusi negli studi clinici è necessario che siano disponibili e valutati i dati di sicurezza provenienti dagli adulti ed è opportuno iniziare lo studio con i bambini più grandi prima di estendere la sperimentazione ai bambini più piccoli e poi ai neonati. L'azienda che sviluppa il farmaco deve presentare obbligatoriamente e in anticipo il piano di sperimentazione pediatrica (PIP, paediatric investigation plan), al fine di assicurare che il farmaco possa essere sviluppato nei bambini in modo adeguato. Anche il coinvolgimento degli anziani negli studi clinici richiede particolare attenzione a causa del frequente manifestarsi di malattie concomitanti e dell'impiego contemporaneo di altri farmaci, con conseguente rischio d'interazione tra farmaci.

Analizzando i dati riportati nella Tabella 8 si rileva che la fascia di età degli adulti compresa tra 18 e 64 anni e anziani >= 65 anni è quella maggiormente coinvolta nelle sperimentazioni cliniche, con 474 (71,2%) sul totale di 666 autorizzate. Il dato relativo agli anziani (>= 65 anni) è ancora piuttosto basso con 13 (2,0%) sperimentazioni cliniche, mentre il numero di sperimentazioni in pediatria mostra per la prima volta un incremento significativo, dal 9% del 2017 all'11,4% del 2018, pur rimanendo comunque su valori bassi.

Tabella 8

Sperimentazioni per età dei soggetti previsti
SC autorizzate nel 2018: 666

Fasce di età	2018	
	SC	%
Adulti (18-64 anni) e Anziani (>= 65 anni)	474	71,2
Minori (< 18 anni)	76	11,4
Adulti (18-64 anni)	50	7,5
Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (>= 65 anni)	35	5,3
Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni)	18	2,7
Anziani (>= 65 anni)	13	2,0
Totale	666	100,0

2.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale

Nella tabella 9 le sperimentazioni cliniche autorizzate nel 2018 sono suddivise per area terapeutica. Dai dati si rileva che la maggior parte delle sperimentazioni condotte in Italia appartengono all'area oncologica ed emato-oncologica, con un numero pari a 260 (39%). Si è registrata, tuttavia, una lieve flessione rispetto al dato del 2017 (-3,2%). Seguono le sperimentazioni effettuate nell'area delle malattie del sistema nervoso (pari a 68; 10,2%) e quelle del sistema ematico e linfatico (pari a 44; 6,6%). L'aumento del numero totale di sperimentazioni osservato nel 2018 è distribuito in modo omogeneo su tutte le altre aree terapeutiche, con aumenti più rilevanti rispetto al 2017, per le sperimentazioni sulle malattie del sistema immunitario (+1,6%), sistema nervoso (+1,2%), disturbi mentali (+1,2%) e malattie della pelle e del tessuto connettivo (+1,1%).

Tabella 9

Sperimentazioni per area terapeutica
SC autorizzate nel 2018: 666

Area terapeutica	2018				
	SC	%	% cum.	Δ assoluta 2018/2017	Δ % 2018/2017
Neoplasie	260	39,0	39,0	22	-3,2
Malattie del sistema nervoso	68	10,2	49,2	17	1,2
Malattie del sistema ematico e linfatico	44	6,6	55,9	8	0,2
Malattie del sistema immunitario	39	5,9	61,7	15	1,6
Malattie dell'apparato digerente	36	5,4	67,1	6	0,1
Malattie del sistema cardiovascolare	36	5,4	72,5	1	-0,8
Malattie del metabolismo e della nutrizione	20	3,0	75,5	2	-0,2
Malattie delle vie respiratorie	20	3,0	78,5	4	0,2
Malattie della pelle e del tessuto connettivo	17	2,6	81,1	9	1,1
Malattie dell'occhio	16	2,4	83,5	8	1,0
Malattie virali	16	2,4	85,9	-3	-1,0
Malattie del sistema muscoloscheletrico	13	2,0	87,8	-7	-1,6
Malattie e anomalie neonatali	11	1,7	89,5	2	0,1
Infezioni batteriche e micotiche	10	1,5	91,0	2	0,1
Disturbi mentali	9	1,4	92,3	8	1,2
Malattie del sistema endocrino	9	1,4	93,7	0	-0,2
Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	8	1,2	94,9	-4	-0,9
Segni e sintomi di condizioni patologiche	6	0,9	95,8	5	0,7
Anestesia e analgesia	4	0,6	96,4	0	-0,1
Fenomeni fisiologici	3	0,5	96,8	2	0,3
Fenomeni metabolici	3	0,5	97,3	1	0,1
Fenomeni del sistema immunitario	3	0,5	97,7	2	0,3
Malattie dell'apparato urogenitale maschile	3	0,5	98,2	0	-0,1
Diagnosi	2	0,3	98,5	2	0,3
Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale	2	0,3	98,8	1	0,1
Fenomeni genetici	2	0,3	99,1	-1	-0,2
Discipline e attività comportamentali	1	0,2	99,2	1	0,2
Fenomeni biologici	1	0,2	99,4	1	0,2
Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	1	0,2	99,5	0	0,0

Area terapeutica	2018				
	SC	%	% cum.	Δ assoluta 2018/2017	Δ % 2018/2017
Fenomeni psicologici	1	0,2	99,7	0	0,0
Procedure chirurgiche operative	1	0,2	99,8	1	0,2
Trattamenti terapeutici	1	0,2	100,0	0	0,0
Totale	666	100,0			

Nella tabella 10 le sperimentazioni autorizzate nel 2018 sono suddivise per classificazione terapeutica ATC² (categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica) 1° livello e fase di sviluppo clinico. In base a questa classificazione, in più della metà delle sperimentazioni cliniche, ovvero in 350 (52,3%), sono testati farmaci *Antineoplastici e immunomodulatori (L)* di cui 74 (21,1%) in fase I, 141 (40,3%) in fase II, 121 (34,6%) in fase III e 14 (4%) in fase IV. Seguono i farmaci sperimentali dell'*Apparato gastrointestinale e metabolismo (A)* utilizzati in 57 (8,5%) sperimentazioni cliniche, quelli del *Sistema nervoso (N)* in 53 (7,9%), quelli del *Sangue e organi ematopoietici (B)* in 52 (7,8%); le restanti ATC sono distribuite con una percentuale che va dall'1,2% al 4,6% delle sperimentazioni cliniche autorizzate. In tutte le ATC, analogamente a quanto osservato con gli *Antineoplastici e immunomodulatori (L)*, le sperimentazioni di fase II (36,5%) e fase III (41,9%) sono le più numerose, seguite dalla fase I (13,2%) e fase IV (8,1%).

² In base al sistema di classificazione dei farmaci, sviluppato dal *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* dell' Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), l'ATC rappresenta un sistema di classificazione dei principi attivi dei farmaci, raggruppandoli in differenti categorie sulla base dell'apparato/organo su cui essi esercitano l'azione terapeutica e in funzione delle loro proprietà farmacologiche. Ogni principio attivo è generalmente associato ad un codice univoco a 5 livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche.

Tabella 10

Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate nel 2018: 666 di cui 627 (94,1%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC 2018	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod	
			SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	350	52,3	74	21,1	141	40,3	121	34,6	14	4,0	0	0,0
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	57	8,5	3	5,3	19	33,3	26	45,6	9	15,8	0	0,0
N Sistema nervoso	53	7,9	1	1,9	19	35,8	25	47,2	8	15,1	0	0,0
B Sangue e organi emopoietici	52	7,8	5	9,6	10	19,2	27	51,9	10	19,2	0	0,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	31	4,6	2	6,5	13	41,9	13	41,9	3	9,7	0	0,0
C Sistema cardiovascolare	27	4,0	0	0,0	6	22,2	19	70,4	2	7,4	0	0,0
V Vari	22	3,3	0	0,0	10	45,5	9	40,9	3	13,6	0	0,0
R Sistema respiratorio	20	3,0	0	0,0	7	35,0	11	55,0	2	10,0	0	0,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	16	2,4	0	0,0	6	37,5	7	43,8	3	18,8	0	0,0
S Organi di senso	14	2,1	1	7,1	4	28,6	9	64,3	0	0,0	0	0,0
M Sistema muscolo-scheletrico	10	1,5	2	20,0	4	40,0	2	20,0	0	0,0	2	20,0
D Dermatologici	9	1,3	0	0,0	4	44,4	5	55,6	0	0,0	0	0,0
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	8	1,2	0	0,0	1	12,5	6	75,0	0	0,0	1	12,5
Totale	669	100,0	88	13,2	244	36,5	280	41,9	54	8,1	3	0,4

La stessa sperimentazione può coinvolgere più farmaci in test e quindi essere conteggiata in diverse classificazioni ATC.

Nella Tabella 11 le sperimentazioni sono suddivise per tipologia di medicinale. In base a tale classificazione i medicinali sperimentali si suddividono nelle seguenti tipologie:

- Principio attivo di natura chimica
- Principio attivo di natura biologica/biotecnologica
- ATIMPs (*Advanced therapy Investigational Medicinal Products*)
- Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica.

Analogamente a quanto osservato negli anni precedenti, in più della metà delle sperimentazioni, 376 su 666 autorizzate (56,5%), è testato un principio attivo di natura chimica, in 246 (36,9%) un principio attivo di natura biologica/biotecnologica, in 31 (4,7%) un ATIMP e in 13 (2,0%) un principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica. Rispetto al 2017 rimane quindi sostanzialmente invariato il trend della distribuzione degli studi per tipo di farmaco sperimentale, con un costante lieve incremento della percentuale dei farmaci biologici/biotecnologici e di farmaci di terapia avanzata (+ 1,9% e +1,3% rispettivamente).

Tabella 11

Sperimentazioni per tipologia di medicinale

SC autorizzate nel 2018: 666

Tipologia	2018	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	376	56,5
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	246	36,9
ATIMPs	31	4,7
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	13	2,0
Totale	666	100,0

2.5 Malattie rare

In questa sezione sono analizzate le sperimentazioni cliniche nell'ambito delle malattie rare. Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita. Nell'Unione Europea la soglia è fissata allo 0,05% della popolazione, ovvero 5 casi su 10.000 persone. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000, ma è un numero destinato a crescere con l'avanzare della scienza e in particolare con i progressi della ricerca genetica. Nella tabella 12 è riportato il numero delle sperimentazioni in malattie rare suddivise per fase di sviluppo clinico autorizzate nel 2018, che risultano pari a 210 sul totale di 666 (31,5%). Nel 2018 si è registrato un aumento consistente delle sperimentazioni in malattie rare che passano dal 25,5% del 2017 al 31,5% del 2018, con una distribuzione equilibrata fra le varie fasi di sperimentazione. Un dato significativo da rilevare, per il quale le sperimentazioni in malattie rare si discostano significativamente rispetto al totale delle sperimentazioni autorizzate nel 2018, riguarda le sperimentazioni con ATMP dove si osserva un 11% (Tabella 13) per le malattie rare rispetto al 4,7% del totale autorizzato (Tabella 11).

Tabella 12

Sperimentazioni in malattie rare per fase

SC autorizzate nel 2018: 666 di cui 210 (31,5%) in malattie rare

Fase	2018		
	SC	% su SC in malattie rare	% su fase analoga SC autorizzate (Tab. 4)
Fase I	30	14,3	33,7
Fase II	82	39,0	34,6
Fase III	90	42,9	31,7
Fase IV	8	0,0	15,1
Totale	210	100,0	

Tabella 13

Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale

SC autorizzate nel 2018: 666 di cui 210 (31,5%) in malattie rare

Tipologia	2018	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	123	58,6
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	61	29,0
ATIMPs	23	11,0
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	3	1,4
Totale	210	100,0

Nella Tabella 14 le sperimentazioni in malattie rare autorizzate nel 2018, in totale 210, sono suddivise in base al Promotore (profit / no profit) e nazionali / internazionali. A conferma dell'incremento della ricerca su nuovi farmaci potenzialmente disponibili in futuro per le malattie rare, dai dati emerge che la percentuale più alta è rappresentata dalle sperimentazioni profit, 164 su 210 (78,1%), prevalentemente condotte in ambito internazionale.

Tabella 14

Sperimentazioni in malattie rare per Promotore profit / no profit, nazionali e internazionali

SC autorizzate nel 2018: 666 di cui 210 (31,5%) in malattie rare

Promotore	Nazionali		Internazionali		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	8	19,0	156	92,9	164	78,1
No profit	34	81,0	12	7,1	46	21,9
Totale	42	20,0	168	80,0	210	100,0

Nella Tabella 14 bis sono riportate esclusivamente le sperimentazioni nazionali in malattie rare suddivise in base al Promotore e alla fase di sviluppo clinico; in questo caso la proporzione si inverte, in quanto in ambito nazionale prevalgono le sperimentazioni no profit che risultano 34 sul totale di 42 (81%). Questo dato supporta l'evidenza che le sperimentazioni accademiche sono prevalentemente su base nazionale.

Tabella 14 bis

Sperimentazioni nazionali in malattie rare per Promotore profit / no profit e fase

SC nazionali autorizzate nel 2018: 160 di cui 42 (26,3%) in malattie rare

Promotore	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale nazionali	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	5	11,9	3	7,1	0	0,0	0	0,0	8	19,0
No profit	3	7,1	20	47,6	7	16,7	4	9,5	34	81,0
Totale	8	19,0	23	54,8	7	16,7	4	9,5	42	100,0

Nella Tabella 14 ter sono riportate le sperimentazioni internazionali in malattie rare suddivise in base al Promotore e alla fase di sviluppo clinico. Come già riportato, in ambito internazionale la maggior parte delle sperimentazioni in malattie rare sono profit, 156 sul totale di 168 (92,9%). Anche a livello internazionale l'aumento percentuale rispetto all'anno precedente è significativo: si passa dal 26,3% del 2017 al 33,2%, con un aumento da 144 a 168 come numero assoluto di sperimentazioni in malattie rare.

Tabella 14 ter

Sperimentazioni internazionali in malattie rare per Promotore profit / no profit e fase

SC internazionali autorizzate nel 2018: 506 di cui 168 (33,2%) in malattie rare

Promotore	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale internazionali	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	19	11,3	54	32,1	80	47,6	3	1,8	156	92,9
No profit	3	1,8	5	3,0	3	1,8	1	0,6	12	7,1
Totale	22	13,1	59	35,1	83	49,4	4	2,4	168	100,0

2.6 Promotore della sperimentazione clinica

Come definito nel Decreto Legislativo n. 211/2003, il “promotore della sperimentazione” è una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

Nella Tabella 15 sono riportati i dati delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel quinquennio 2014-2018 in funzione del Promotore profit (Azienda farmaceutica) o no profit (Azienda Ospedaliera, Università, IRCCS, Associazione scientifica, Fondazione, ASL, casa di cura privata). Sul totale di 3.154 sperimentazioni autorizzate nei cinque anni dal 2014 al 2018, 2.321 (73,6%) sono state presentate da un Promotore profit e le restanti 833 (26,4 %) da un Promotore no profit. Nel 2018 si è confermata la tendenza in aumento percentuale sul totale delle sperimentazioni no profit, passando da 149 sperimentazioni (26,4%) autorizzate nel 2017 alle 182 (27,3%) del 2018 (Tabella 15 / Figura G).

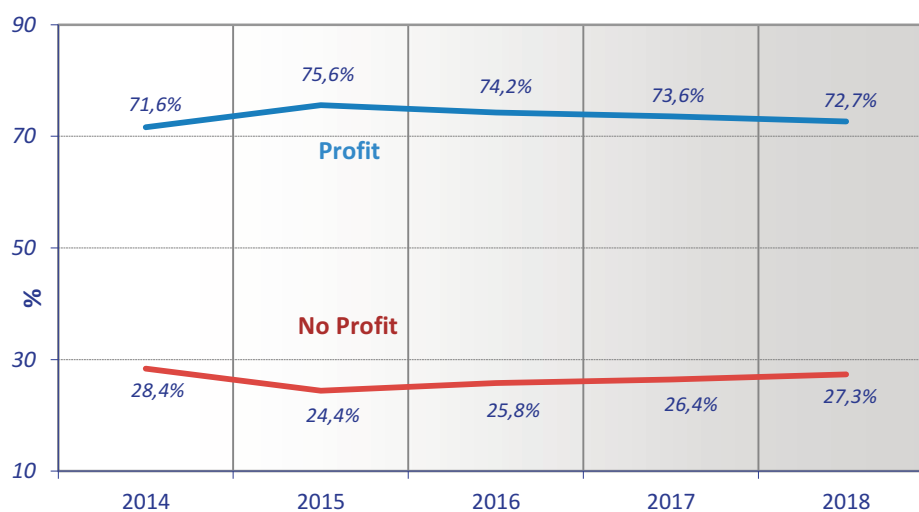
Tabella 15

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
SC autorizzate nel quinquennio: 3.154

Anno	Profit		No profit		Totale
	SC	%	SC	%	SC
2014	424	71,6	168	28,4	592
2015	508	75,6	164	24,4	672
2016	490	74,2	170	25,8	660
2017	415	73,6	149	26,4	564
2018	484	72,7	182	27,3	666
Totale	2.321	73,6	833	26,4	3.154

Figura G

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
SC autorizzate nel quinquennio: 3.154



Nella Tabella 16 sono elencati i promotori profit delle sperimentazioni autorizzate in Italia nel 2018, suddivisi in funzione del numero di sperimentazioni presentate e autorizzate. Risultano in totale 191 promotori per 484 sperimentazioni autorizzate.

Tabella 16
Sperimentazioni per Promotore profit
SC autorizzate nel 2018: 484

Promotore profit		2018		
		SC	%	% cum.
1	Novartis Pharma Ag	26	5,4	5,4
2	F. Hoffmann - La Roche Ltd.	22	4,5	9,9
3	Bristol-Myers Squibb International Corporation	18	3,7	13,6
4	Incyte Corporation	17	3,5	17,1
5	Sanofi-Aventis Recherche E Developpement	14	2,9	20,0
6	Abbvie Deutschland Gmbh & Co. KG	13	2,7	22,7
7	Janssen Cilag International Nv	13	2,7	25,4
8	Pfizer Inc	13	2,7	28,1
9	Merck Sharp & Dohme Corp.	12	2,5	30,6
10	Eli Lilly & Company, Lilly Corporate Center	10	2,1	32,6
11	Boehringer-Ingelheim Italia S.P.A.	9	1,9	34,5
12	Biogen Idec Research Limited	8	1,7	36,2
13	Celgene Corporation	8	1,7	37,8
14	AstraZeneca AB	7	1,4	39,3
15	Eisai Limited	7	1,4	40,7
16	Bayer Healthcare AG	6	1,2	41,9
17	Beigene USA, INC.	6	1,2	43,2
18	Glaxosmithkline Research And Development	5	1,0	44,2
19	Shire Human Genetic Therapies, INC	5	1,0	45,2
20	Achillion Pharmaceuticals, INC.	4	0,8	46,1
21	Alnylam Pharmaceuticals, INC.	4	0,8	46,9
22	Argen-X BVBA	4	0,8	47,7
23	Astellas Pharma Global Development, INC.	4	0,8	48,6
24	Catalyst Pharmaceuticals INC.	4	0,8	49,4
25	Daiichi Sankyo INC.	4	0,8	50,2
26	Gilead Sciences Incorporated	4	0,8	51,0
27	Idorsia Pharmaceuticals LTD	4	0,8	51,9
28	Merck KGAA	4	0,8	52,7
29	Regeneron Pharmaceuticals, INC.	4	0,8	53,5
30	Ucb Biopharma SPRL	4	0,8	54,3
31	Amgen INC.	3	0,6	55,0
32	Ariad Pharmaceuticals, INC.	3	0,6	55,6
33	Bioverativ Therapeutics INC	3	0,6	56,2
34	Blueprint Medicines Corporation	3	0,6	56,8
35	Celgene International II SARL	3	0,6	57,4
36	Fidia Farmaceutici S.P.A.	3	0,6	58,1

Promotore profit		2018		
		SC	%	% cum.
37	Genentech, INC.	3	0,6	58,7
38	Institut De Recherches Internationales Servier	3	0,6	59,3
39	Instituto Grifols, S.A.	3	0,6	59,9
40	Millennium Pharmaceuticals, INC.	3	0,6	60,5
41	Myovant Sciences GmbH	3	0,6	61,2
42	Novartis Pharma Services AG	3	0,6	61,8
43	Novo Nordisk S.P.A.	3	0,6	62,4
44	Seattle Genetics, INC.	3	0,6	63,0
45	Agiros Pharmaceuticals, INC.	2	0,4	63,4
46	Aimmune Therapeutics	2	0,4	63,8
47	Albireo AB	2	0,4	64,3
48	Alfasigma S.P.A.	2	0,4	64,7
49	Alkermes	2	0,4	65,1
50	Astrazeneca SPA	2	0,4	65,5
51	Biocryst Pharmaceuticals INC.	2	0,4	65,9
52	Biomarin Pharmaceutical INC.	2	0,4	66,3
53	Chemocentryx, INC.	2	0,4	66,7
54	Chiesi Farmaceutici S.P.A.	2	0,4	67,1
55	Chimerix, INC.	2	0,4	67,6
56	Clementia Pharmaceuticals INC.	2	0,4	68,0
57	Clovis Oncology, INC	2	0,4	68,4
58	Corbus Pharmaceuticals, INC	2	0,4	68,8
59	Deciphera Pharmaceuticals, LLC	2	0,4	69,2
60	Gensight Biologics	2	0,4	69,6
61	Genzyme Corporation	2	0,4	70,0
62	Horizon Pharma USA, INC.	2	0,4	70,5
63	Loxo Oncology Incorporated	2	0,4	70,9
64	Menarini Ricerche SPA	2	0,4	71,3
65	Neuroderm LTD.	2	0,4	71,7
66	Novartis Farma S.P.A.	2	0,4	72,1
67	Ntc SRL	2	0,4	72,5
68	Ospedale San Raffaele	2	0,4	72,9
69	Pharmacyclics LLC	2	0,4	73,3
70	Pledpharma AB	2	0,4	73,8
71	Retrophin, INC	2	0,4	74,2
72	Sunovion Pharmaceuticals INC	2	0,4	74,6
73	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, INC.	2	0,4	75,0
74	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	2	0,4	75,4
75	Viiv Healthcare UK Limited	2	0,4	75,8
76	Wave Life Sciences USA INC	2	0,4	76,2
77	4SC AG	1	0,2	76,4
78	Ablynx NV	1	0,2	76,7
79	Acadia Pharmaceuticals INC.	1	0,2	76,9

Promotore profit		2018		
		SC	%	% cum.
80	Adc Therapeutics SA	1	0,2	77,1
81	Adienne SA	1	0,2	77,3
82	Aerie Pharmaceuticals Ireland LTD.	1	0,2	77,5
83	Allena Pharmaceuticals Incorporated	1	0,2	77,7
84	Almirall SPA	1	0,2	77,9
85	Aop Orphan Pharmaceuticals AG	1	0,2	78,1
86	Apellis Pharmaceutcials, INC.	1	0,2	78,3
87	Araclon Biotech S.L.	1	0,2	78,5
88	Arena Pharmaceuticals, INC.	1	0,2	78,7
89	Arog Pharmaceuticals, INC.	1	0,2	78,9
90	Array Biopharma INC.	1	0,2	79,1
91	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S	1	0,2	79,3
92	Astex Pharmaceuticals	1	0,2	79,5
93	Avanir Pharmaceuticals, INC.	1	0,2	79,8
94	Avexis, INC.	1	0,2	80,0
95	Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.P.A.	1	0,2	80,2
96	Baxalta Innovations GMBH	1	0,2	80,4
97	Baxter Healthcare Corporation	1	0,2	80,6
98	Bayer AG	1	0,2	80,8
99	Bergenbio ASA	1	0,2	81,0
100	Bioclin Therapeutics INC	1	0,2	81,2
101	British American Tobacco (Investments) LTD	1	0,2	81,4
102	Calithera Biosciences INC	1	0,2	81,6
103	Calliditas Therapeutics AB	1	0,2	81,8
104	Corcept Therapeutics	1	0,2	82,0
105	Cortendo AB	1	0,2	82,2
106	Cosmo Technologies LTD	1	0,2	82,4
107	CSL Behring GMBH	1	0,2	82,6
108	Cymabay Therapeutics, INC.	1	0,2	82,9
109	Debiopharm International S.A.	1	0,2	83,1
110	Delcath Systems, Incorporations	1	0,2	83,3
111	DR. Falk Pharma GMBH	1	0,2	83,5
112	Enterome	1	0,2	83,7
113	Erytech Pharma S.A.	1	0,2	83,9
114	European Myeloma Network	1	0,2	84,1
115	Faes Farma, S.A.	1	0,2	84,3
116	Fibrogen	1	0,2	84,5
117	Five Prime Therapeutics, INC.	1	0,2	84,7
118	Forma Therapeutics, INC.	1	0,2	84,9
119	Galapagos NV	1	0,2	85,1
120	Gamida Cell LTD	1	0,2	85,3
121	GE Healthcare	1	0,2	85,5
122	Genenta Science SRL	1	0,2	85,7

Promotore profit		2018		
		SC	%	% cum.
123	Genethon	1	0,2	86,0
124	Genkyotex SA	1	0,2	86,2
125	Genmab A/S	1	0,2	86,4
126	Glaxosmithkline Biologicals	1	0,2	86,6
127	Global Blood Therapeutics, INC.	1	0,2	86,8
128	Hellenic Society Of Hematology	1	0,2	87,0
129	Helsinn Healthcare SA	1	0,2	87,2
130	IBSA Institut Biochimique SA	1	0,2	87,4
131	Idera Pharmaceuticals, INC.	1	0,2	87,6
132	Immunocore LTD	1	0,2	87,8
133	Index Pharmaceuticals AB	1	0,2	88,0
134	Insmmed Incorporated	1	0,2	88,2
135	Intec Pharma LTD	1	0,2	88,4
136	Intercept Pharmaceuticals INC.	1	0,2	88,6
137	ITM Solucin GMBH	1	0,2	88,8
138	Janssen Sciences Ireland UC	1	0,2	89,0
139	Jazz Pharmaceuticals INC	1	0,2	89,3
140	Karyopharm Therapeutics, INC.	1	0,2	89,5
141	Kiadis Pharma Netherlands B.V.	1	0,2	89,7
142	Kiniksa Pharmaceuticals, LTD.	1	0,2	89,9
143	Kite Pharma INC.	1	0,2	90,1
144	Kura Oncology INC	1	0,2	90,3
145	Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Limited	1	0,2	90,5
146	La Jolla Pharmaceutical Company	1	0,2	90,7
147	Laboratoires Thea	1	0,2	90,9
148	Leo Pharma A/S	1	0,2	91,1
149	Lofarma S.P.A.	1	0,2	91,3
150	Maat Pharma	1	0,2	91,5
151	Mallinckrodt ARD INC.	1	0,2	91,7
152	Marinus Pharmaceuticals, INC	1	0,2	91,9
153	Merrimack Pharmaceuticals, INC.	1	0,2	92,1
154	Mundipharma Research Limited	1	0,2	92,4
155	Mylan INC.	1	0,2	92,6
156	Myokardia, INC.	1	0,2	92,8
157	Novimmune S.A.	1	0,2	93,0
158	Odonate Therapeutics	1	0,2	93,2
159	Ophthotech Corporation	1	0,2	93,4
160	Opthea Limited	1	0,2	93,6
161	Orion Corporation Orion Pharma	1	0,2	93,8
162	Orphazyme APS	1	0,2	94,0
163	Paion Uk Limited	1	0,2	94,2
164	Peloton Therapeutics Inc	1	0,2	94,4
165	Pierre Fabre Medicament	1	0,2	94,6

Promotore profit		2018		
		SC	%	% cum.
166	Prestige Biopharma Pte LTD	1	0,2	94,8
167	Promius Pharma Llc	1	0,2	95,0
168	Protalix LTD	1	0,2	95,2
169	Radius Health, INC	1	0,2	95,5
170	Reata Pharmaceuticals, INC.	1	0,2	95,7
171	Rottapharm Biotech S.R.L.	1	0,2	95,9
172	Sanofi Pasteur INC.	1	0,2	96,1
173	Santhera Pharmaceuticals	1	0,2	96,3
174	Sarepta Therapeutics, INC.	1	0,2	96,5
175	Shionogi LTD.	1	0,2	96,7
176	Sintetica SA	1	0,2	96,9
177	Societa italo britannica L. Manetti - H. Roberts & C.	1	0,2	97,1
178	Sparkle SRL	1	0,2	97,3
179	Spectrum Pharmaceuticals	1	0,2	97,5
180	Stichting European Myeloma Network	1	0,2	97,7
181	Symphogen A/S	1	0,2	97,9
182	Synthon Biopharmaceutical BV	1	0,2	98,1
183	Taiho Oncology INC.	1	0,2	98,3
184	Takeda Development Centre Europe LTD	1	0,2	98,6
185	Targovax ASA	1	0,2	98,8
186	Tesaro, Incorporated	1	0,2	99,0
187	Tobira Therapeutics	1	0,2	99,2
188	Tracon Pharmaceuticals, INC.	1	0,2	99,4
189	Treos Bio ZRT	1	0,2	99,6
190	Zealand Pharma A/S	1	0,2	99,8
191	Zogenix International INC.	1	0,2	100,0
	Totale	484	100,0	

Nella Tabella 17 sono elencati i promotori no profit delle sperimentazioni autorizzate in Italia nel 2018, suddivisi in funzione del numero di sperimentazioni presentate e autorizzate. Risultano in totale 105 promotori per 182 sperimentazioni autorizzate.

Tabella 17
Sperimentazioni per Promotore no profit
SC autorizzate nel 2018: 182

	Promotore no profit	2018		
		SC	%	% cum.
1	Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale Dei Tumori"	9	4,9	4,9
2	IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	7	3,8	8,8
3	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona	6	3,3	12,1
4	IRCCS Istituto Clinico Humanitas	6	3,3	15,4
5	Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale	6	3,3	18,7
6	Ospedale San Raffaele	6	3,3	22,0
7	AOU di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi	5	2,7	24,7
8	Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena	5	2,7	27,5
9	AOU della Seconda Università degli Studi di Napoli	4	2,2	29,7
10	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	4	2,2	31,9
11	AOU Federico II	3	1,6	33,5
12	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo	3	1,6	35,2
13	EORTC AISBL/IVZW	3	1,6	36,8
14	Fondazione G.I.M.E.M.A (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto) ONLUS	3	1,6	38,5
15	Fondazione Italiana Linfomi Onlus	3	1,6	40,1
16	G.O.N.O. - Gruppo Oncologico del Nord Ovest	3	1,6	41,8
17	I.R.C.C.S. Fondazione S.Lucia	3	1,6	43,4
18	Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli"	2	1,1	44,5
19	Azienda Ospedaliera AO Ospedale Niguarda Ca' Granda	2	1,1	45,6
20	Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII	2	1,1	46,7
21	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese	2	1,1	47,8
22	Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara	2	1,1	48,9
23	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	2	1,1	50,0
24	Consorzio Oncotech	2	1,1	51,1
25	Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze	2	1,1	52,2
26	Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo	2	1,1	53,3
27	Fondazione Ricerca Traslazionale (FORT)	2	1,1	54,4
28	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	2	1,1	55,5
29	Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST) S.R.L. IRCCS	2	1,1	56,6
30	Sakk	2	1,1	57,7
31	Società Campana di Immunoterapia Oncologica	2	1,1	58,8
32	Università Campus Bio-Medico di Roma	2	1,1	59,9
33	A.O. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi	1	0,5	60,4
34	AIEOP- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica	1	0,5	61,0

Promotore no profit		2018		
		SC	%	% cum.
35	Alma Mater Studiorum Università di Bologna	1	0,5	61,5
36	AOU Materdomini	1	0,5	62,1
37	ASL 1 Avezzano-Sulmona-L'aquila	1	0,5	62,6
38	Azienda Ospedaliera Sant'andrea	1	0,5	63,2
39	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia	1	0,5	63,7
40	Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità di Novara	1	0,5	64,3
41	Azienda Ospedaliero Universitaria Sassari	1	0,5	64,8
42	Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi	1	0,5	65,4
43	Azienda Ospedaliero-Universitaria Udine	1	0,5	65,9
44	Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia	1	0,5	66,5
45	Azienda Usl Pescara, Ospedale Civile "Spirito Santo"	1	0,5	67,0
46	Bambino Gesù Children's Hospital	1	0,5	67,6
47	Centro di Riferimento Oncologico	1	0,5	68,1
48	Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III	1	0,5	68,7
49	Charite Universitätsmedizin, Berlin	1	0,5	69,2
50	CIBER - Instituto Carlos III	1	0,5	69,8
51	Consorzio Futuro in Ricerca	1	0,5	70,3
52	Dip. Medicina dei sistemi Università degli studi di Roma Tor Vergata	1	0,5	70,9
53	Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute - Università di Torino	1	0,5	71,4
54	EAU Foundation for Urological Research	1	0,5	72,0
55	Eli Lilly & Company	1	0,5	72,5
56	Erasmus MC	1	0,5	73,1
57	European Thoracic Oncology Platform	1	0,5	73,6
58	Fondazione Arianna Anticoagulazione	1	0,5	74,2
59	Fondazione Del Piemonte per l'oncologia IRCCS	1	0,5	74,7
60	Fondazione Franco e Piera Cutino Onlus	1	0,5	75,3
61	Fondazione Italiana Sclerosi Multipla Onlus	1	0,5	75,8
62	Fondazione Luigi Maria Monti Idi-IRCCS	1	0,5	76,4
63	Fondazione Michelangelo Onlus per l'avanzamento dello studio e la cura dei tumori	1	0,5	76,9
64	Fondazione Sandro Pitigliani per la Lotta Contro i Tumori - Onlus	1	0,5	77,5
65	Fondazione Telethon	1	0,5	78,0
66	Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	1	0,5	78,6
67	Fundación para la Formación e Investigación Sanitaria	1	0,5	79,1
68	Grupo Español de Investigación en Sarcomas	1	0,5	79,7
69	Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale	1	0,5	80,2
70	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC)	1	0,5	80,8
71	Gustave Roussy	1	0,5	81,3
72	H. Lundbeck A/S	1	0,5	81,9
73	IELSG - International Extranodal Lymphoma Study Group	1	0,5	82,4
74	IFOM - Istituto FIRC di Oncologia Molecolare - Milano	1	0,5	83,0
75	Insel Gruppe Ag, Bern University Hospital, Department of Cardiology	1	0,5	83,5
76	INSERM-ANRS	1	0,5	84,1

Promotore no profit		2018		
		SC	%	% cum.
77	Institute Of Clinical Cancer Research (Ikf) Krankenhaus Nordwest GGMBH	1	0,5	84,6
78	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino	1	0,5	85,2
79	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	1	0,5	85,7
80	Istituti Fisioterapici Ospitalieri	1	0,5	86,3
81	Istituto Auxologico Italiano	1	0,5	86,8
82	Istituto Europeo di Oncologia	1	0,5	87,4
83	Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione - ISMETT	1	0,5	87,9
84	Istituto Oncologico Veneto - IRCCS	1	0,5	88,5
85	National Cancer Institute, Bratislava, Slovakia	1	0,5	89,0
86	Peter MacCallum Cancer Centre	1	0,5	89,6
87	PROF. Antonella Giannantoni - Clinica Urologica - Università di Perugia	1	0,5	90,1
88	Regeneron Pharmaceuticals, INC.	1	0,5	90,7
89	The Netherlands Cancer Institute	1	0,5	91,2
90	The Regents of the University of Michigan	1	0,5	91,8
91	U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari	1	0,5	92,3
92	Umberto I - Policlinico di Roma	1	0,5	92,9
93	Universidad Autónoma de Madrid (U.A.M.)	1	0,5	93,4
94	Università Cattolica Del Sacro Cuore - Policlinico A. Gemelli	1	0,5	94,0
95	Università degli Studi "G. D'annunzio" Chieti-Pescara	1	0,5	94,5
96	Università degli Studi Aldo Moro	1	0,5	95,1
97	Università degli Studi di Milano	1	0,5	95,6
98	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	1	0,5	96,2
99	University College London	1	0,5	96,7
100	University Health Network	1	0,5	97,3
101	University Hospital Basel	1	0,5	97,8
102	University Hospital Of Montpellier	1	0,5	98,4
103	University Hospitals Leuven/Belgian Gynaecological Oncology Group	1	0,5	98,9
104	University Medical Center Groningen	1	0,5	99,5
105	Zeeland University Hospital (Erland Pedersen)	1	0,5	100,0
Totale		182	100,0	

2.7 Disegno e finalità della sperimentazione clinica

In questa sezione vengono presentate le sperimentazioni autorizzate nel 2018 suddivise in base al disegno dello studio clinico e analizzate in funzione:

- della randomizzazione³, ovvero in base al metodo utilizzato per assegnare in modo casuale i partecipanti dello studio a differenti bracci della sperimentazione, ad esempio, nel gruppo di trattamento per ricevere il farmaco dello studio o nel gruppo di controllo per ricevere il placebo o il farmaco comparatore. Gli studi si classificano quindi in randomizzati o non randomizzati, e controllati o non controllati in base all'utilizzo o meno del placebo/farmaco comparatore.

Come riportato nella Tabella 18 a), oltre la metà delle sperimentazioni, 407 sul totale di 666 (61,1%), sono randomizzate. Analizzando la presenza o meno del gruppo di controllo, si rileva che 391 studi sul totale di 666 (58,7%) sono randomizzati/controllati (Randomized Clinical Trial - RCT), mentre 24 su 666 (3,6%) sono non randomizzati/controllati. Tra gli studi non controllati si rileva che 16 sul totale di 666 (2,4%) sono randomizzati e 228 su 666 (34,2%) sono non randomizzati.

- del *Blinding*, ovvero in base alla consapevolezza dei partecipanti o degli sperimentatori o di entrambi relativamente al gruppo a cui i partecipanti sono assegnati (studio in aperto, in singolo cieco o in doppio cieco).

Come riportato nella Tabella 18 b), 355 studi sul totale di 666 (53,3%) sono stati condotti in aperto (sperimentatori e partecipanti sono consapevoli del trattamento), 236 (35,4%) in doppio cieco (né sperimentatori né i partecipanti sono consapevoli del trattamento) e 14 (2,1%) in singolo cieco (solo gli sperimentatori sono a conoscenza del trattamento). Anche in questo caso gli studi sono stati suddivisi in base alla presenza o meno del gruppo di controllo.

- dell'assegnazione al trattamento che può essere:
 - Gruppi paralleli, in cui, dopo la randomizzazione, ogni partecipante resterà nel braccio di trattamento a cui è stato assegnato per tutta la durata dello studio. Il disegno a gruppi paralleli può essere applicato a molte malattie, consente di eseguire esperimenti simultaneamente in un certo numero di gruppi e i gruppi possono trovarsi in luoghi separati.
Come riportato nella Tabella 18 c), 292 studi sul totale di 666 autorizzati (43,8%) sono condotti per gruppi paralleli.
 - *Cross over*, in cui i partecipanti sono sottoposti a una sequenza di trattamenti diversi, ad esempio il farmaco sperimentale nella prima fase dello studio e il comparatore/controllo nella seconda fase, con un intervallo di tempo sufficiente tra le diverse fasi del trattamento (detto periodo di *wash-out*). In questo caso, in 21 studi sul totale di 666 (3,2%) è stato applicato il disegno *cross over* (Tabella 18 c)).

³ La randomizzazione è un metodo per l'assegnazione o la selezione senza l'utilizzo di alcun sistema. È puramente casuale. Negli studi clinici, i partecipanti sono di solito assegnati a differenti bracci della sperimentazione (ad esempio, per ricevere il farmaco dello studio o il placebo) in modo casuale. Questa è una parte fondamentale dello studio randomizzato controllato (randomised controlled trial, RCT) e significa che ciascun partecipante ha la stessa possibilità di essere in uno dei bracci della sperimentazione. È un metodo importante per ridurre il rischio di distorsione nei risultati dello studio.

Tabella 18

Sperimentazioni per disegno dello studio

SC autorizzate nel 2018: 666

a) Per randomizzazione

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Randomizzato	391	58,7	16	2,4	407	61,1
Non randomizzato	24	3,6	228	34,2	252	37,8
Non spec.*	0	0,0	7	1,1	7	1,1
Totale	415	62,3	251	37,7	666	100,0

b) Per blinding

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
In aperto	166	24,9	189	28,4	355	53,3
Doppio cieco	236	35,4	0	0,0	236	35,4
Singolo cieco	13	2,0	1	0,2	14	2,1
Non spec.*	0	0,0	61	9,2	61	9,2
Totale	415	62,3	251	37,7	666	100,0

c) Per assegnazione del trattamento

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Gruppi paralleli	289	43,4	3	0,5	292	43,8
Cross over	20	3,0	1	0,2	21	3,2
Non spec.*	106	15,9	247	37,1	353	53,0
Totale	415	62,3	251	37,7	666	100,0

* informazione non presente in CTA

Lo scopo di una sperimentazione clinica è da un lato accertarsi della sicurezza del trattamento che si desidera testare, e dall'altro dimostrare l'efficacia terapeutica per un'indicazione precisa. Questo risulta evidente dai dati riportati nella Tabella 19, in cui le sperimentazioni autorizzate nel 2018 sono state suddivise in base alla finalità. Occorre considerare che la stessa sperimentazione può comprendere più finalità e quindi essere conteggiata più volte. Scorrendo i dati si rileva che sul totale di 666 sperimentazioni, 618 (92,3%) e 616 su 666 (92,5%) sono state condotte con l'obiettivo di determinare rispettivamente la sicurezza e l'efficacia. La finalità della farmacocinetica, il cui obiettivo è determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano, ovvero come viene assorbito, metabolizzato ed escreto, è stata indicata in 368 studi (55,3%). In 339 studi (50,9%) l'obiettivo è la terapia. Segue la finalità della farmacodinamica, indicata in 222 studi (33,3%), che ha l'obiettivo di determinare un range approssimato di dosi attive del farmaco sperimentale, evitando la somministrazione di dosaggi insufficienti o troppo elevati. Le finalità delle sperimentazioni sono diverse, altre che sono riportate in tabella sono la terapia in 339 studi (50,9%), la farmacogenetica in 103 studi (15,5%), la valutazione dose-risposta in 92 studi (13,8%) e così via.

Tabella 19

Sperimentazioni per finalità
SC autorizzate nel 2018: 666

Finalità	2018	
	SC	%
Sicurezza	618	92,8
Efficacia	616	92,5
Farmacocinetica	368	55,3
Terapia	339	50,9
Farmacodinamica	222	33,3
Farmacogenetica	103	15,5
Studio dose-risposta	92	13,8
Farmacogenomica	86	12,9
Profilassi	37	5,6
Farmacoeconomia	31	4,7
Diagnosi	18	2,7
Bioequivalenza	5	0,8

2.8 Scientific Advice

Il progresso scientifico e tecnologico applicato allo sviluppo dei prodotti medicinali pone nuove sfide al mondo regolatorio, rendendo necessari approcci che consentano di rispondere a queste rinnovate esigenze. Il fine ultimo è quello di garantire ai pazienti un accesso tempestivo alle innovazioni tecnologiche, nel rispetto dei compiti regolatori a tutela della salute pubblica attraverso i farmaci.

In questo contesto, l'AIFA promuove il confronto e l'interazione precoce con i soggetti pubblici o privati impegnati nello sviluppo di nuove metodologie e tecnologie applicate allo sviluppo di prodotti farmaceutici, come ad esempio terapie avanzate, con lo scopo di fornire supporto scientifico e regolatorio, con particolare riguardo ai requisiti necessari per uno sviluppo di successo.

L'attività di *scientific advice* (consulenza scientifica) in ambito regolatorio è ormai consolidata e i risultati sono chiaramente evidenti. Negli ultimi anni le Agenzie regolatorie hanno avviato attività di *scientific advice* che può coprire diversi aspetti relativi allo sviluppo di un medicinale, con particolare riferimento alle parti relative alla qualità, agli aspetti non-clinici, clinici e tecnologici per tutti i medicinali per uso umano.

Nella Tabella 20 sono riportate le sperimentazioni cliniche presentate nel 2018 che avevano precedentemente ricevuto uno *scientific advice* nazionale o EMA: risultano 219 sul totale di 699 sperimentazioni valutate (31,3%). Sono 51 sperimentazioni in più rispetto al 2017, in cui erano state rilevate 168 sperimentazioni con *scientific advice* (Tabella 20 bis). In entrambe le tabelle è stato anche riportato l'esito dell'iter autorizzativo (autorizzazione e diniego).

Tabella 20

Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase

SC valutate nel 2018: 699 di cui 219 (31,3%) con Scientific Advice

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	12	5,9	44	21,5	148	72,2	1	0,5	205	93,6
Diniego	1	7,1	5	35,7	8	57,1	0	0,0	14	6,4
Totale	13	5,9	49	22,4	156	71,2	1	0,5	219	100,0

Tabella 20 bis

Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2018 verso 2017

SC con SA nel 2018: 219; SC con SA nel 2017: 168

Esito	2018		2017		Δ 2018/2017	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	205	93,6	162	96,4	43	-2,8
Diniego	14	6,4	6	3,6	8	2,8
Totale	219	100,0	168	100,0	51	

2.9 I Comitati etici coordinatori

Come riportato nella sezione 2.2, è necessario che le sperimentazioni cliniche ottengano il parere favorevole da parte del Comitato etico coordinatore (denominato *parere unico*), che è di norma quello di riferimento per il centro coordinatore della sperimentazione. In caso di più centri italiani coinvolti, i comitati etici di questi centri dovranno solo esprimere l'accettazione o meno del parere unico del Comitato etico coordinatore, al fine di far partire la sperimentazione presso il proprio centro.

Nella Tabella 21 sono riportati i pareri unici presenti in OsSC, in totale 445, rilasciati nel 2018 dai Comitati etici coordinatori. Il dato sui pareri unici rilasciati dai Comitati etici non corrisponde alla totalità delle sperimentazioni autorizzate nel corso del 2018. Tale differenza può essere ricondotta a vari motivi, tra i quali il ritardato caricamento del parere unico nell'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche, l'invio cartaceo del parere unico, oppure il ritardo nell'emissione dello stesso.

Nel 2018 risultano 66 Comitati etici coordinatori coinvolti nella valutazione delle sperimentazioni cliniche e nella Figura H è mostrata la loro distribuzione sul territorio nazionale.

Tabella 21

Sperimentazioni valutate per Comitato etico coordinatore

Pareri unici presenti in OsSC: 445

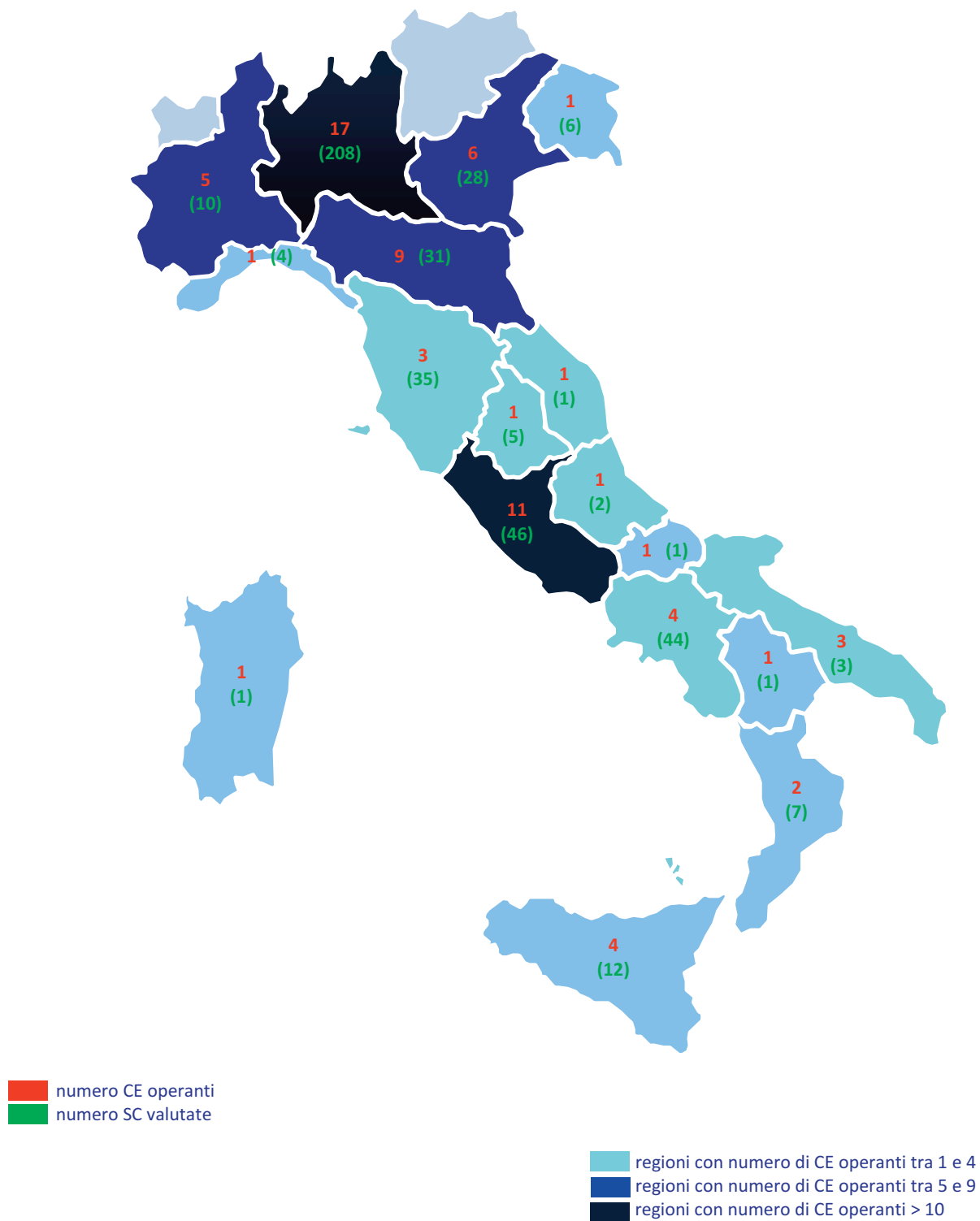
Comitato etico coordinatore		2018		
		SC	%	% cum.
1	CE Della Fond.ne IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" - Milano	42	9,4	9,4
2	IRCCS Ospedale San Raffaele	34	7,6	17,1
3	CE Milano AREA 2	30	6,7	23,8
4	CE Indipendente Istituto Clinico Humanitas	27	6,1	29,9
5	CE IRCCS Pascale	23	5,2	35,1
6	CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino	20	4,5	39,6
7	CE per la sper. clinica delle province di Verona e Rovigo	15	3,4	42,9
8	CE Indipendente di Area Vasta Emilia Centro	15	3,4	46,3
9	CE della Fond.ne Agostino Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore	14	3,1	49,4
10	CE Bergamo	13	2,9	52,4
11	CE REG. Toscana - Area Vasta Nord Ovest	13	2,9	55,3
12	CE REG. Toscana - Area Vasta Centro	13	2,9	58,2
13	CE Università Vanvitelli di Napoli, AOU Vanvitelli - Aorn Ospedali dei Colli	12	2,7	60,9
14	CE Brianza	11	2,5	63,4
15	CE della Romagna - CEROM	10	2,2	65,6
16	CE REG. Toscana - Area Vasta Sud Est	9	2,0	67,6
17	CE dell'Università "Sapienza"	9	2,0	69,7
18	CE IRCCS reg. Lombardia - Sezione Fond.ne IRCCS Istituto Neur. Carlo Besta	8	1,8	71,5
19	CE dell'Università Federico II	8	1,8	73,3
20	CE per la sperimentazione clinica della provincia di Padova	8	1,8	75,1
21	CE REG. Calabria Sezione Area Centro	6	1,3	76,4
22	CE dell'Area Vasta Emilia Nord	6	1,3	77,8
23	CE Centrale IRCCS - Sezione IFO-Fond.NE Bietti	6	1,3	79,1
24	CE Unico Regionale	6	1,3	80,4
25	CE IRCCS San Raffaele Pisana	5	1,1	81,6
26	CE delle aziende sanitarie dell'Umbria - CEAS UMBRIA	5	1,1	82,7

Comitato etico coordinatore		2018		
		SC	%	% cum.
27	CE di Brescia	5	1,1	83,8
28	CE interaziendale AOU Citta' della salute e della scienza di Torino	5	1,1	84,9
29	CE Catania 1	4	0,9	85,8
30	CE Palermo 1	4	0,9	86,7
31	CE regionale della Liguria	4	0,9	87,6
32	MI Area 1 - ASST Sacco Fatebenefratelli	4	0,9	88,5
33	CE dell'Università Campus Bio Medico di Roma	4	0,9	89,4
34	CE Messina	3	0,7	90,1
35	CE Pavia	3	0,7	90,8
36	CE Val Padana	3	0,7	91,5
37	CE MI Area 3	3	0,7	92,1
38	Azienda Ospedaliero Universitaria San Luigi Gonzaga	2	0,4	92,6
39	CE Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA - IRCCS	2	0,4	93,0
40	CESC dell'IRCCS Istituto Oncologico Veneto (IOV)	2	0,4	93,5
41	CE delle province di Chieti e Pescara	2	0,4	93,9
42	CE indipendente dell' I.R.C.C.S. Fond.ne S.Lucia	2	0,4	94,4
43	CE indipendente presso la fond.ne PTV Policlinico Tor Vergata	2	0,4	94,8
44	CE Lazio 1	1	0,2	95,1
45	CE dell'IDI-IRCCS	1	0,2	95,3
46	CE per le sper. cliniche (CESC) della provincia di Vicenza	1	0,2	95,5
47	IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed	1	0,2	95,7
48	CE Regionale (C.E.R.) delle Marche	1	0,2	96,0
49	CE IRCCS Istituto Auxologico Italiano	1	0,2	96,2
50	CE per la sper. clinica della provincia di Venezia e IRCCS San Camillo	1	0,2	96,4
51	CE per la sper. clinica (CESC) della provincia di Treviso e Belluno	1	0,2	96,6
52	CE Unico Regionale per la Basilicata	1	0,2	96,9
53	Sez del CE IRCCS Ist Tumori G. Paolo II BA c/o Fond.ne Casa Sollievo della Sofferenza S.G. Rot.	1	0,2	97,1
54	CE Campania Nord	1	0,2	97,3
55	ASL Lecce	1	0,2	97,5
56	CE Interaziendale con sede presso l'AOU Maggiore della Carità di Novara	1	0,2	97,8
57	CE Interaziendale Az. Osp. "SS.Antonio e Biagio e C.Arrigo" di Alessandria	1	0,2	98,0
58	CE IRCCS Centro San Giovanni di Dio - Fatebenefratelli di Brescia	1	0,2	98,2
59	CE IRCCS di Candiolo	1	0,2	98,4
60	CE Palermo 2	1	0,2	98,7
61	CE Indipendente Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari	1	0,2	98,9
62	CE REG. Calabria Sezione Area Sud	1	0,2	99,1
63	CE dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS	1	0,2	99,3
64	A.O.U. Consorziale Policlinico di Bari	1	0,2	99,6
65	CE dell'Insubria	1	0,2	99,8
66	Lazio 2	1	0,2	100,0
	Totale	445	100,0	

Figura H

Sperimentazioni cliniche valutate per Comitato etico coordinatore

SC valutate nel 2018: 445



Voluntary Harmonisation Procedure VHP



La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
18° Rapporto Nazionale
Anno 2019

Il 16 aprile 2014 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il Regolamento n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, che abroga la Direttiva 2001/20/CE. Secondo il nuovo schema, applicato da ottobre 2018, la valutazione degli studi clinici sarà coordinata da una singola Autorità competente nazionale che farà da referente e fornirà una prima valutazione dello studio, sulla base della quale le Autorità competenti degli altri Stati membri forniranno i propri commenti e la decisione finale sull'autorizzazione. La normativa vigente prevede invece che ciascuno Stato membro valuti e autorizzi su base nazionale le domande di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche.

Per favorire l'adeguamento a tale modello, i Capi di Agenzia degli Stati membri europei hanno rilanciato in maniera mirata il progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati membri dell'UE, dal nome Voluntary Harmonization Procedure (VHP). La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici svolti in più di uno Stato membro dell'UE e permette la valutazione coordinata degli studi clinici in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione. Alla valutazione coordinata segue una fase nazionale accelerata, che consiste nella ratifica, da parte delle Autorità competenti nazionali, della decisione presa in VHP. Il modello valutativo della VHP riflette quindi quanto previsto dal Regolamento 536/2014, escludendo però il parere dei Comitati Etici (CE), che viene recepito solo in fase nazionale.

Le caratteristiche principali della VHP sono: la natura volontaria della partecipazione, sia per il Promotore, sia per le Autorità competenti coinvolte; l'armonizzazione della documentazione tra gli Stati membri partecipanti; la valutazione e l'autorizzazione della sperimentazione clinica da parte di tutte le Autorità competenti degli Stati membri coinvolti, secondo una tempistica rigorosa e coordinata. Tutti i documenti e le informazioni relative alle procedure vengono condivisi tra le Agenzie attraverso il VHP-database, al quale può accedere solo un numero limitato di addetti per ogni Agenzia e che è gestito dalla Germania (PEI - Paul-Ehrlich-Institut).

Inoltre, nel 2016 il Clinical Trial Facilitation Group (CTFG), il Comitato europeo nato allo scopo di coordinare l'attuazione della direttiva 2001/20 sulle sperimentazioni cliniche negli Stati membri, in collaborazione con la Germania (PEI) ha supportato l'inizio di un progetto parallelo, chiamato VHP-plus, che prevede il coinvolgimento dei Comitati Etici, dietro specifica richiesta, nella valutazione della documentazione presentata dallo Sponsor in VHP. La lista degli Stati membri che hanno aderito al progetto VHP-plus è consultabile al link: <http://www.hma.eu/ctfg.html>

L'Italia non partecipa al progetto VHP-plus, ma l'AIFA ha iniziato a livello nazionale un progetto pilota per la valutazione coordinata delle procedure VHP tra Autorità competente (AIFA) e Comitati Etici. Tale progetto prevede che, su richiesta degli Sponsor, la documentazione presentata tramite VHP relativa alle procedure di approvazione di studi clinici o emendamenti sostanziali possa essere valutata in parallelo dall'AIFA e dal CE, riducendo quindi le tempistiche necessarie all'autorizzazione degli studi clinici durante la successiva fase nazionale. Maggiori dettagli sul progetto e la lista dei CE aderenti a tale progetto sono disponibili sul sito istituzionale dell'AIFA ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/lista-aggiornata-dei-comitati-etici-aderenti-al-progetto-pilota-vhp-08-08-2016->

<https://www.aifa.gov.it/-/avvio-del-progetto-pilota-vhp-per-la-valutazione-congiunta-degli-studi-clinici-tra-aifa-e-comitati-etici>

Il numero di procedure VHP negli ultimi anni si è rivelato costante, attestandosi intorno a circa 200. L'Italia è tra i Paesi maggiormente coinvolti dagli Sponsor: nel 2018 è stata in grado di partecipare a tutte le procedure in cui è stata coinvolta. I dati dimostrano che, tra il 2015 e il 2018, l'AIFA ha seguito come Autorità competente di

riferimento quasi 90 procedure, oltre 20 l'anno, posizionandosi al secondo posto in Europa . La flessione rispetto al 2016 è principalmente dovuta all'applicazione dell'algoritmo di selezione che in caso di più Stati membri volontari seleziona l'Autorità competente che ha seguito meno procedure. Pertanto, l'Italia, essendo uno dei Paesi maggiormente attivi, risulta avere una bassa priorità rispetto ad altre Autorità competenti europee.

Il numero di emendamenti sostanziali che vede coinvolta l'Italia risulta in evidente aumento proprio come conseguenza dell'attività dell'AIFA come Autorità competente nella valutazione delle sperimentazioni cliniche multinazionali presentate tramite VHP.

Il progetto pilota è partito nel maggio 2016 e ha visto una crescente partecipazione dei CE in base a una crescente richiesta da parte degli Sponsor, sia per procedure relative a sperimentazioni cliniche sia per richieste relative a emendamenti sostanziali. I dati raccolti fino al 2018 rivelano una netta maggioranza di procedure concluse positivamente rispetto a quelle che si sono interrotte per mancanza di feedback da parte dei Comitati Etici coinvolti (fig. N), a dimostrazione della fattiva collaborazione instaurata tra l'AIFA e Comitati Etici nella valutazione congiunta delle sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali in quello che dovrebbe essere considerato il contesto del nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica.

Nelle tabelle seguenti sono presentati i numeri delle procedure volontarie europee, facendo riferimento all'ultimo quinquennio e, più in dettaglio, i numeri relativi alle VHP che coinvolgono l'Italia e di quelle seguite nell'ambito del progetto pilota con i Comitati etici nazionali.

Tabella 22

Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP
SC presentate nel quinquennio: 990

Anno	SC presentate (a)	SC presentate con richiesta di coinvolgimento dell'Italia (b)	% (b)/(a)	SC presentate con partecipazione dell'Italia (c)	% (c)/(b)	SC presentate con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento (d)	% (d)/(c)
2014	173	95	54,9	9	9,5	0	0,0
2015	218	131	60,1	116	88,5	19	16,4
2016	209	122	58,4	122	100,0	27	22,1
2017	191	117	61,3	106	90,6	22	20,8
2018	199	117	58,8	117	100,0	21	17,9
Totale	990	582	58,8	470	80,8	89	18,9

Tabella 23

Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase
 SC valutate nel 2018: 117

Fase	2018	
	SC	%
FIH	0	0,0
Fase I	6	5,1
Fase II	28	23,9
Fase III	82	70,1
Fase IV	1	0,9
Totale	117	100,0

Tabella 24

Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP
 ES valutati nel 2018:

Anno	ES presentati con partecipazione dell'Italia	ES presentati con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento
2018	346	84

Figura I

Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP
 SC presentate nel quinquennio: 990

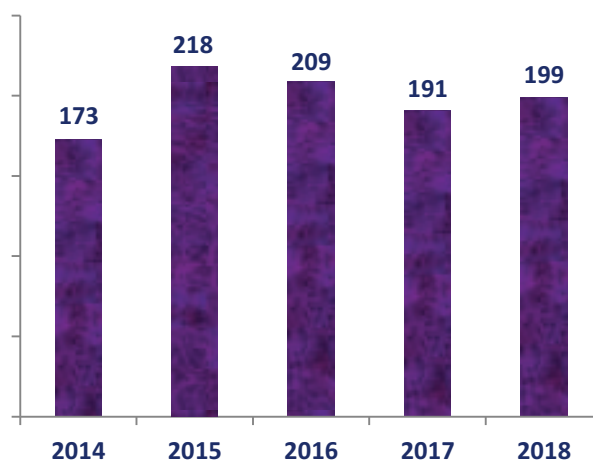
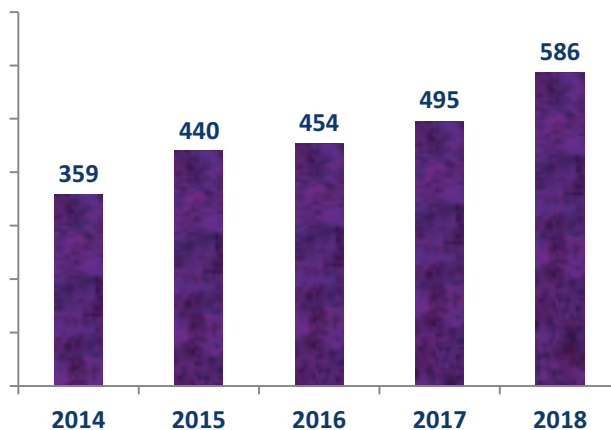


Figura L

Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP
 ES presentati nel quinquennio: 2.334



I dati relativi alle sperimentazioni e agli emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP sono disponibili sul sito dei Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA) (<http://www.hma.eu/ctfg.html>).

Tabella 25

Sperimentazioni autorizzate dall'Italia per fase tramite progetto pilota VHP
 SC autorizzate nel triennio: 26

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2016	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3
2017	1	10,0	3	30,	6	60,0	0	0,0	10
2018	0	0,0	4	30,8	9	69,2	0	0,0	13
Totale	1	3,8	7		18	69,2	0	0,0	26

Figura M

Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite progetto pilota VHP
 SC valutate nel triennio: 31

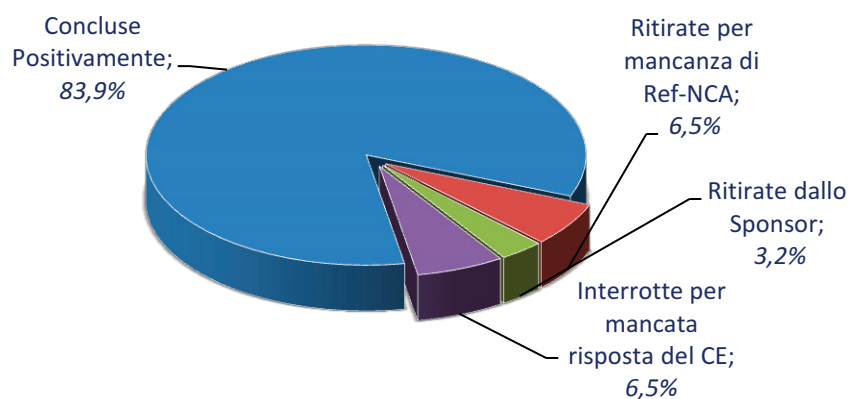
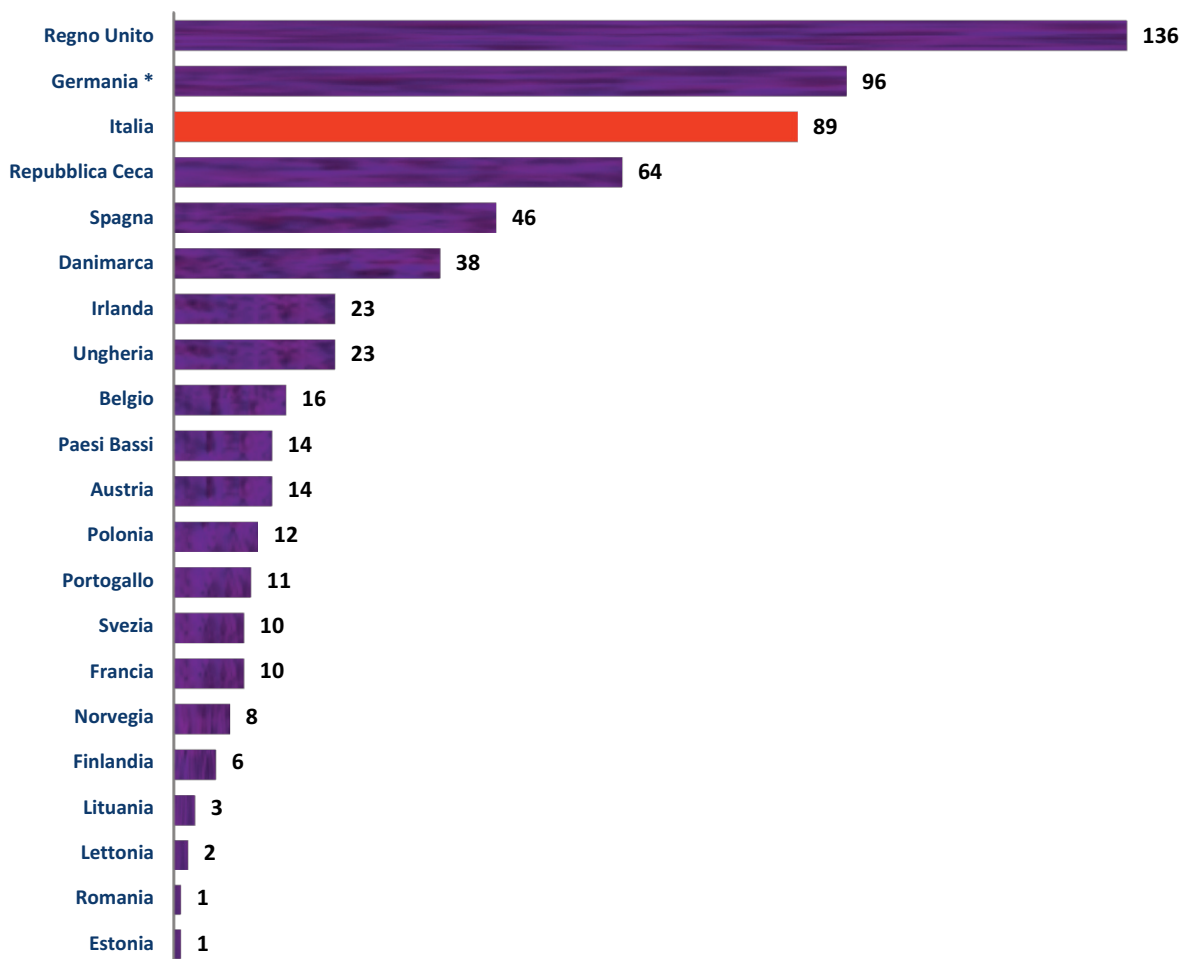


Figura N

Sperimentazioni seguite nel quadriennio 2015-18 come autorità competente referente da ogni singolo Stato membro che aderisce al progetto VHP



* Germania PEI (*Paul-Ehrlich-Institut*) 14 e Germania BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Federal Institute for Drugs and Medical Devices*) 1

I dati sono disponibili sul sito dei Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA) (<http://www.hma.eu/ctfg.html>).

Ricerca
Indipendente
Attività 2018
(bando 2017)

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
18° Rapporto Nazionale
Anno 2019

L'AIFA è stata la prima Agenzia dei medicinali in Europa a inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica di carattere pubblico sui settori strategici del farmaco, soprattutto in aree di scarso interesse per la ricerca profit. Per l'AIFA la ricerca indipendente rappresenta uno strumento di lavoro quotidiano, funzionale a una migliore programmazione e volto ad aumentare l'efficienza del sistema, sia dal punto di vista della pratica clinica, sia delle decisioni regolatorie, grazie alla disponibilità di outcome a impatto positivo sul servizio sanitario e sulla salute dei cittadini.

Il programma di ricerca indipendente dell'AIFA è rivolto a tutti i ricercatori italiani di istituzioni no profit ed è finanziato da una quota del contributo pari al 5% delle spese promozionali sostenute annualmente dalle Aziende farmaceutiche. I bandi per il finanziamento della ricerca indipendente da parte dell'AIFA vengono pubblicati di norma su base annuale e sono costantemente aggiornati, al fine di rispondere in maniera ottimale alle nuove esigenze che si presentano in ambito sanitario.

Il Bando AIFA 2017 sulla Ricerca Indipendente ha previsto cinque aree tematiche: le malattie rare, le malattie pediatriche, la medicina di genere, la sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana e ultra-anziana e la resistenza agli antimicrobici.

Sono stati presentati 428 progetti, in netto aumento rispetto al Bando precedente. Più del 50% di questi era relativo a studi interventistici, equamente distribuiti soprattutto fra le fasi II, III e IV; oltre un terzo si riferiva a studi osservazionali e meno del 10% a revisioni o metanalisi. La maggior parte degli studi presentati riguarda l'area delle malattie rare e quella delle popolazioni fragili e con polimorbosità.

Le proposte di studio sono state sottoposte a una fase di validazione preliminare da parte dell'Ufficio Ricerca Indipendente (URI) per verificare la corrispondenza ai requisiti previsti dal bando. Soltanto 368 progetti sono stati ammessi alla successiva fase di valutazione, condotta da revisori internazionali.

Alla fine della valutazione, dopo la Study Session, la graduatoria è stata trasmessa al Consiglio di Amministrazione, che nella seduta del 23/01/2019 ha ammesso al finanziamento 12 progetti.

Tabella 26

Studi finanziati ricerca indipendente bando 2017 per area tematica

Studi finanziati: 12

Area tematica	Studi	Importo finanziato (€)
Malattie Rare	7	4.090.774
Malattie Pediatriche	1	675.308
Medicina di Genere	2	1.999.000
Resistenza agli antimicrobici	2	905.895
Totale	12	7.670.976

Tabella 27

Studi finanziati ricerca indipendente bando 2017 per area tematica e area geografica del richiedente

Studi finanziati: 12

Area tematica	Nord	Centro	Sud e isole	Italia
Malattie rare	3	2	2	7
Malattie pediatriche	1	0	0	1
Medicina di genere	2	0	0	2
Resistenza agli antimicrobici	2	0	0	2
Totale	8	2	2	12

Tabella 28

Studi interventistici finanziati ricerca indipendente bando 2017 per fase

Studi interventistici finanziati: 8

Fase	SC	Importo finanziato (€)
Fase II	4	1.713.773
Fase III	2	2.175.308
Fase IV	2	1.877.000
Totale	8	5.766.081

Tabella 29

Studi finanziati ricerca indipendente bando 2017 per tipologia e area geografica del richiedente
Studi finanziati: 12

Tipologia	Nord	Centro	Sud e isole	Italia	Importo finanziato (€)
Interventistico	5	2	1	8	5.766.081
Osservazionale	3	0	1	4	1.904.895
Totale	8	2	2	12	7.670.976

Appendice

In questa sezione vengono elencati gli eventuali aggiornamenti della normativa di riferimento nell'anno precedente. Il 2018 ha visto due norme di grande rilevanza: la L. 3/2018 sulla sperimentazione clinica, che pone le basi per i successivi decreti attuativi, decreti ministeriali e linee guida che dovrebbero avviare la riorganizzazione del sistema nazionale per renderlo idoneo ad applicare correttamente e in maniera efficiente le disposizioni del Regolamento UE 536/2014; e la costituzione del Centro di Coordinamento dei comitati etici territoriali, con il primo dei decreti ministeriali previsti proprio dalla L. 3/2018.

Elenco della normativa pubblicata nel 2018 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

L. 11 gennaio 2018 n.3

G.U. n. 25 del 31 gennaio 2018

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.

D.M. 19 aprile 2018

G.U. n. 107 del 10 maggio 2018

Decreto recante "Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3".